ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

ĐẶNG NGỌC QUÝ HUỆ

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ KHÁNG CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN CỦA HELICOBACTER PYLORI BẰNG EPSILOMETER VÀ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ EBMT Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - NĂM 2018

ĐẶNG NGỌC QUÝ HUỆ ✵ LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC ✵ HUẾ - NĂM 2018

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

ĐẶNG NGỌC QUÝ HUỆ

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ KHÁNG CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN CỦA HELICOBACTER PYLORI BẰNG EPSILOMETER VÀ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ EBMT Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: NỘI TIÊU HOÁ
Mã số: 62.72.01.43

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. TRẦN VĂN HUY

HUẾ - NĂM 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên Đặng Ngọc Quý Huệ, là nghiên cứu sinh trường Đại học Y dược Huế, xin cam đoan đề tài ***"Nghiên cứu tỷ lệ kháng Clarithromycin, Levofloxacin của Helicobacter pylori bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn"*** là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu và kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án này là trung thực, khách quan và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

Huế, ngày 09 tháng 4 năm 2018

Tác giả luận án

Đặng Ngọc Quý Huệ

Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này, với tất cả tấm lòng và sự kính trọng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến:

- Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

- Sở Y tế tỉnh Đồng Nai và Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa Thống Nhất đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu tại Bệnh viện.

- Ban đào tạo sau đại học - Đại học Huế, Phòng đào tạo sau đại học, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội - Đại học Y Dược Huế cùng với các Khoa, Phòng của Bệnh viện đa khoa Thống Nhất đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án này.

Tôi xin nói lời cảm ơn sâu sắc đến:

- Giáo sư - Tiến sĩ Cao Ngọc Thành, Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận án.

- Phó giáo sư - Tiến sĩ Trần Văn Huy, Trưởng bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế - Người Thầy, Bậc Đàn Anh đáng kính đã hết lòng dạy bảo, dìu dắt, khuyến khích, động viên tôi và đã dành nhiều tâm huyết để hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu này.

- Quý Thầy Cô, cán bộ viên chức trong Bộ môn Nội, Bộ môn Vi sinh Trường Đại học Y Dược Huế đã quan tâm và giúp đỡ tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu.

- Tập thể Khoa Hồi sức tích cực đã chia sẻ công việc, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu trong thời gian qua.

- Quý bệnh nhân - vừa là người Thầy vừa là người bệnh đã tình nguyện tham gia và hợp tác tốt với tôi trong suốt hai năm nghiên cứu.

Tôi xin dành tình cảm yêu quý đến Ba tôi, Ba Mẹ Vợ, Anh Chị Em trong gia đình, người thân và bạn bè đã chia sẻ, động viên tôi trong thời gian qua.

Tôi xin dành tình cảm yêu thương nhất đến Hai Con yêu quý và Người Vợ tần tảo đã luôn đồng hành, cảm thông, chia ngọt sẻ bùi, giúp tôi vượt qua khó khăn, cho tôi thêm niềm tin và nghị lực trong suốt những tháng năm qua.

Xin kính dâng thành quả này như lời tri ân đến Mẹ và Anh tôi!

Tôi xin gởi đến mọi người lòng biết ơn vô hạn!

Huế, ngày 09 tháng 4 năm 2018

Tác giả luận án

Đặng Ngọc Quý Huệ

CÁC CHỮ VIẾT TẮT, KÝ HIỆU TRONG LUẬN ÁN

Tiếng Việt:

cs	cộng sự
DDTT	dạ dày - tá tràng
EBMT	phác đồ bốn thuốc có bismuth, gồm esomeprazole, bismuth, metronidazole và tetracycline
OAC	omeprazole, amoxicillin, clarithromycin
PBMT	PPI, bismuth, metronidazole và tetracycline
VDDM	viêm dạ dày mạn

Tiếng Anh:

ALT	alanine aminotransferase
AMX	amoxicillin
CI	confidence interval (khoảng tin cậy)
CLO test	campylobacter-like organism test (thử nghiệm urease nhanh)
CLR	clarithromycin
DDD	defined daily dose per 1000 inhabitants (liều xác định hằng ngày trên 1000 dân)
Etest	epsilometer test
FLQ	fluoroquinolone
H. pylori	*Helicobacter pylori*
ITT	intention to treat (theo ý định điều trị)
LVX	levofloxacin
MIC	minimum inhibitory concentration (nồng độ ức chế tối thiểu)
MTZ	metronidazole
OLGA	operative link for gastritis assessment
OLGIM	operative link on gastric intestinal metaplasia assessment
OR	odds ratio (tỷ số chênh)
PAL	PPI+amoxicillin+levofloxacin
PCR	polymerase chain reaction (phản ứng chuỗi trùng hợp)
PP	per protocol (theo thiết kế nghiên cứu)
PPI	proton pump inhibitors (thuốc ức chế bơm proton)
rRNA	ribosomal ribonucleic acid
TET	tetracycline

Ký hiệu:

(+)	dương tính (kết quả xét nghiệm)
(-)	âm tính

MỤC LỤC

Đề mục ***Trang***

Trang phụ bìa i

Lời cam đoan ii

Lời cảm ơn iii

Các chữ viết tắt, ký hiệu trong luận án iv

MỤC LỤC v

DANH MỤC CÁC BẢNG vii

DANH MỤC CÁC HÌNH x

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ xi

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ xii

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU 4

1.1. Viêm dạ dày mạn và vi khuẩn *Helicobacter pylori* 4

1.2. *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh 10

1.3. Điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* 23

1.4. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài 36

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 39

2.1. Đối tượng nghiên cứu 39

2.2. Phương pháp nghiên cứu 40

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu 65

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 66

3.1. Đặc điểm bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* 66

3.2. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin, levofloxacin của các chủng *Helicobacter pylori* được xác định bằng Epsilometer ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn và một số yếu tố liên quan đề kháng kháng sinh 69

3.3. Kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan hiệu quả điều trị 76

Chương 4. BÀN LUẬN 92

4.1. Phân tích đặc điểm chung của bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* 92

4.2. Phân tích kết quả khảo sát *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin bằng Epsilometer ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn và một số yếu tố liên quan đề kháng kháng sinh 95

4.3. Phân tích kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan hiệu quả điều trị 112

KẾT LUẬN 137

KIẾN NGHỊ 139

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Phiếu thu thập số liệu nghiên cứu

Phụ lục 2: Đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu

Phụ lục 3: Các hình ảnh minh họa

Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng số **Tên bảng** **Trang**

Bảng 1.1. Các nghiên cứu *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh trong nước giai đoạn 2000-2013 15

Bảng 1.2. Tiêu chí đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo ý định điều trị và theo thiết kế nghiên cứu 23

Bảng 1.3. Liều và cách dùng các thuốc trong phác đồ EBMT 32

Bảng 2.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu 42

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* trong nghiên cứu 66

Bảng 3.2. Đặc điểm mô bệnh học niêm mạc hang vị và thân vị ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* 68

Bảng 3.3. Tỷ lệ đề kháng chung của các chủng *Helicobacter pylori* với clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn 69

Bảng 3.4. Tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ 70

Bảng 3.5. Tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại 70

Bảng 3.6. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân chưa điều trị và đã từng điều trị thất bại 71

Bảng 3.7. Khảo sát mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh nhân và tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin 72

Bảng 3.8. Các yếu tố liên quan chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin 73

Bảng 3.9. Khảo sát mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh nhân và tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng levofloxacin 74

Bảng 3.10. Các yếu tố liên quan chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với levofloxacin 75

Bảng 3.11. Phân bố MIC của clarithromycin trên 111 chủng *H. pylori* đề kháng 75

Bảng 3.12. Phân bố MIC của levofloxacin trên 62 chủng *H. pylori* đề kháng. 76

Bảng 3.13. Đặc điểm bệnh nhân được điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* 76
Bảng 3.14. Tỷ lệ tiệt trừ *H.pylori* của phác đồ EBMT theo đối tượng bệnh nhân (theo ITT) 77
Bảng 3.15. Tỷ lệ tiệt trừ *H pylori* của phác đồ EBMT theo đối tượng bệnh nhân (theo PP).....78
Bảng 3.16. So sánh kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo số lần điều trị (theo ITT).....79
Bảng 3.17. So sánh kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo số lần điều trị (theo PP).....79
Bảng 3.18. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân trên và dưới 60 tuổi 80
Bảng 3.19. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo giới tính bệnh nhân 81
Bảng 3.20. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo đặc điểm hút thuốc.....81
Bảng 3.21. Liên quan giữa một số đặc điểm bệnh nhân và kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* 82
Bảng 3.22. Tỷ lệ tiệt trừ phân tích theo ITT và đặc điểm kháng sinh đồ của *Helicobacter pylori* với clarithromycin, levofloxacin.....83
Bảng 3.23. Tỷ lệ tiệt trừ phân tích theo PP và đặc điểm kháng sinh đồ của *Helicobacter pylori* với clarithromycin, levofloxacin.....83
Bảng 3.24. Kết quả tiệt trừ *H. pylori* theo đặc điểm mô bệnh học (theo ITT) 84
Bảng 3.25. Kết quả tiệt trừ *H. pylori* theo đặc điểm mô bệnh học (theo PP) 85
Bảng 3.26. Liên quan giữa một số đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn và kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* 86
Bảng 3.27. Mức độ tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân 87
Bảng 3.28. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo mức độ tuân thủ dùng thuốc.....87
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa mức độ tuân thủ dùng thuốc tốt và kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* 88
Bảng 3.30. Tần suất và mức độ tác dụng phụ với phác đồ EBMT.....88
Bảng 3.31. Tần suất các tác dụng phụ thường gặp với phác đồ EBMT 89
Bảng 3.32. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo tác dụng phụ trên bệnh nhân 89
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tác dụng phụ và kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori*.....90

Bảng 3.34. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT 90
Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin ở các nhóm đối tượng bệnh nhân qua các nghiên cứu 96
Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng levofloxacin ở các nhóm đối tượng bệnh nhân qua các nghiên cứu 101
Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng kép với clarithromycin và levofloxacin ở các nhóm đối tượng bệnh nhân qua các nghiên cứu 104
Bảng 4.4. So sánh kết quả các nghiên cứu điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* lần đầu bằng phác đồ PBMT 113
Bảng 4.5. So sánh kết quả các nghiên cứu điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* lần hai bằng phác đồ PBMT. 117

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình số	Tên hình	Trang
Hình 1.1.	Nhiễm *Helicobacter pylori* và cơ chế bệnh sinh	8
Hình 1.2.	Thanh Etest, vùng ức chế vi khuẩn hình elip và giá trị MIC của chủng vi khuẩn được làm kháng sinh đồ	18
Hình 2.1.	Hình ảnh viêm dạ dày được chẩn đoán qua nội soi	47
Hình 2.2.	Các vị trí sinh thiết dạ dày theo hệ thống Sydney	48
Hình 2.3.	Đĩa cấy vi khuẩn *Helicobacter pylori* có khuẩn lạc mọc	51
Hình 2.4.	Đĩa kháng sinh đồ của *Helicobacter pylori* với clarithromycin và levofloxacin bằng Etest	54
Hình 2.5.	Sử dụng thang mô hình trực quan để xếp mức độ các thông số đánh giá viêm dạ dày theo hệ thống Sydney cập nhật	56
Hình 2.6.	Hình ảnh mô học viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*	58

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ số **Tên biểu đồ** **Trang**

Biểu đồ 3.1. Tần suất các triệu chứng lâm sàng ở 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* 67

Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đề kháng chung của các chủng *Helicobacter pylori* với clarithromycin và levofloxacin ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn.....69

Biểu đồ 3.3. Phân bố tỷ lệ đề kháng clarithromycin của các chủng *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân 71

Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ đề kháng levofloxacin của các chủng *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân 73

Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* phân tích theo ITT 77

Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* phân tích theo PP.....78

Biểu đồ 3.7. Kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi.....80

Biểu đồ 4.1. Kết quả phân tích tổng hợp nguy cơ điều trị *Helicobacter pylori* thất bại ở bệnh nhân có hút thuốc 133

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ số Tên sơ đồ Trang

Sơ đồ 1.1. Hệ thống Sydney đánh giá viêm dạ dày.....7
Sơ đồ 1.2. Hướng dẫn điều trị *Helicobacter pylori* theo đồng thuận Maastricht IV 26
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu 64
Sơ đồ 4.1. Các yếu tố ảnh hưởng sự tuân thủ dùng thuốc của người bệnh.....127

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Viêm dạ dày là bệnh lý thường gặp, trong đó viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất với ung thư dạ dày [175]. Kể từ khi được Warren J.R. và Marshall B.J. [220] phát hiện và công bố vào năm 1983 đến nay, *Helicobacter pylori* vẫn đang thu hút sự quan tâm nghiên cứu của cộng đồng y học trên toàn cầu. Tổ chức Y tế thế giới xác định việc điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* là một trong các biện pháp chủ yếu ngăn ngừa ung thư dạ dày [114].

Trong các kháng sinh dùng để điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*, clarithromycin đóng vai trò quan trọng trong phác đồ ba thuốc có chứa clarithromycin được dùng điều trị theo kinh nghiệm lần đầu và levofloxacin đóng vai trò quan trọng trong phác đồ ba thuốc có chứa levofloxacin được chỉ định cho bệnh nhân sau điều trị lần đầu thất bại [147].

Phân tích tổng hợp của Fischbach L.A. cho thấy *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin làm hiệu quả tiệt trừ của phác đồ gồm thuốc kháng tiết, amoxicillin và clarithromycin giảm đi 66,2% [83]. Với kháng sinh levofloxacin, kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ ba thuốc gồm ức chế bơm proton, amoxicillin và levofloxacin đạt rất thấp, chỉ 36,3% ở bệnh nhân nhiễm chủng kháng levofloxacin so với ở chủng nhạy levofloxacin đạt 81,1% [60]. Đồng thuận Maastricht IV khuyến cáo chỉ dùng phác đồ ba thuốc có clarithromycin để điều trị tiệt trừ lần đầu khi tỷ lệ *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin trong khu vực thấp hơn 15% và chỉ dùng phác đồ ba thuốc có levofloxacin để điều trị lần hai cho bệnh nhân dị ứng penicilline khi tỷ lệ *Helicobacter pylori* đề kháng levofloxacin còn thấp [147]. Hơn nữa, theo Graham D.Y., không nên dùng kháng sinh nhóm fluoroquinolone khi bệnh nhân đã dùng trước đây hoặc ở khu vực có tỷ lệ đề kháng fluoroquinolone vượt quá 10% [103].

Việc xác định tính nhạy cảm *Helicobacter pylori* với kháng sinh vừa để theo dõi dịch tễ khuynh hướng *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh làm cơ sở cho việc chọn lựa phác đồ phù hợp với quần thể bệnh nhân trong khu vực, vừa tối ưu hóa hiệu

quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*, đặc biệt ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại [111]. Tuy nhiên, việc thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh với *Helicobacter pylori* khá phức tạp, trong khi phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch tốn công và chỉ phù hợp khi thử nghiệm với số lượng lớn chủng *Helicobacter pylori* [38], còn phương pháp đĩa giấy kháng sinh khuếch tán lại không phù hợp với vi khuẩn phát triển chậm như *Helicobacter pylori* [34] thì Epsilometer là phương pháp đáng tin cậy do định lượng được nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh [94].

Đến nay, mặc dù trong nước đã có một vài nghiên cứu dùng Epsilometer khảo sát *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh ở các vùng, đặc biệt với clarithromycin và levofloxacin [18],[40] nhưng số bệnh nhân còn khiêm tốn để đánh giá thực trạng này. Vì thế, việc dùng Epsilometer để nghiên cứu *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin, levofloxacin với cỡ mẫu đủ lớn là cần thiết và có ý nghĩa dịch tễ tại địa bàn tỉnh Đồng Nai.

Trong thời gian qua, các nghiên cứu ở nước ta cho thấy tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin cao hơn 15% [18],[22],[40], nên theo hướng dẫn Maastricht IV, chúng ta nên chọn phác đồ bốn thuốc có bismuth để điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* cho bệnh nhân điều trị lần đầu [147], tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để đánh giá hiệu quả tiệt trừ *Helicobacter pylori*, sự tuân thủ và tác dụng phụ ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* được điều trị bằng phác đồ này.

Với mục đích áp dụng Epsilometer làm kháng sinh đồ tối thiểu [157] cho clarithromycin và levofloxacin để nghiên cứu tình hình đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* và dùng phác đồ bốn thuốc có bismuth để điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn, góp phần làm giảm các hậu quả do viêm dạ dày mạn gây ra, chúng tôi tiến hành đề tài "Nghiên cứu tỷ lệ kháng Clarithromycin, Levofloxacin của *Helicobacter pylori* bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn".

2. Ý nghĩa khoa học

Viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* là một bệnh lý thường gặp và có nguy cơ tiến triển thành ung thư dạ dày. Việc chẩn đoán và điều trị sớm cho bệnh

nhân có chỉ định khi chưa có những tổn thương tiền ung thư sẽ góp phần làm giảm tỷ lệ mắc ung thư dạ dày trong tương lai.

Nghiên cứu dùng Epsilometer xác định được nồng độ ức chế tối thiểu của từng chủng và đánh giá được tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin và levofloxacin đạt mức cao đáng báo động ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. Kỹ thuật Epsilometer là phù hợp và khả thi trong khi các kỹ thuật thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh với *Helicobacter pylori* khác vừa phức tạp, thiếu chính xác, vừa không đáp ứng được việc cá nhân hóa điều trị.

Nghiên cứu phác đồ bốn thuốc có bismuth gồm esomeprazole-bismuth-metronidazole-tetracycline (EBMT) đánh giá được hiệu quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn đạt mức chấp nhận ở lần điều trị thứ nhất và lần thứ hai cũng như tiên lượng được khả năng thành công của phác đồ thông qua xác định mức tuân thủ dùng thuốc của người bệnh.

3. Ý nghĩa thực tiễn

Trong thực tế lâm sàng, việc áp dụng Epsilometer sẽ xác định tính đề kháng của chủng *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân đã điều trị thất bại từ hai lần trở lên giúp bác sĩ chỉ định phác đồ chứa kháng sinh phù hợp, nâng cao hiệu quả tiệt trừ. Epsilometer cho phép khảo sát tính đề kháng của hàng loạt chủng *Helicobacter pylori* trong cộng đồng theo định kỳ, để đánh giá xu hướng đề kháng kháng sinh và có chiến lược khuyến cáo chọn lựa phác đồ kinh nghiệm đầu tay điều trị phù hợp cho bệnh nhân ở từng khu vực cũng như để có chiến lược quản lý sử dụng kháng sinh.

Áp dụng phác đồ bốn thuốc có bismuth điều trị đầu tay cho bệnh nhân điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* lần đầu hoặc sau thất bại lần đầu đem lại kết quả cao trong bối cảnh vi khuẩn *Helicobacter pylori* đang ngày càng gia tăng đề kháng kháng sinh.

4. Mục tiêu của luận án

- Xác định tỷ lệ *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn bằng phương pháp Epsilometer và một số yếu tố liên quan đề kháng kháng sinh.

- Khảo sát tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT (esomeprazole-bismuth-metronidazole-tetracycline) 10 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan hiệu quả điều trị.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*

1.1.1. Đặc điểm vi khuẩn *Helicobacter pylori*

1.1.1.1. Đặc điểm vi sinh vật của Helicobacter pylori

- Đặc điểm hình thái học và cấu trúc của vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (H. pylori) là trực khuẩn gram âm có hình xoắn. Dưới kính hiển vi điện tử, vi khuẩn có kích thước dài 2-4 µm, đường kính 0,5-1 µm, với 2-6 tiêm mao ở một đầu [131]. Hình dạng xoắn và các tiêm mao giúp cho vi khuẩn di chuyển trong lớp nhầy [36],[131]. Vi khuẩn sống ở lớp nhầy trên bề mặt niêm mạc dạ dày, một số ít bám trên bề mặt niêm mạc [36]. *Helicobacter pylori* tăng trưởng ở nhiệt độ 34-40^{0}C, tốt nhất là 37^{0}C; nó chịu được môi trường pH từ 5,5-8,0, tốt nhất là môi trường trung tính [131].

- Đặc điểm vi sinh vật của vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori là vi khuẩn vi ái khí, mọc chậm và cần môi trường nuôi cấy phức tạp trong phòng xét nghiệm. Môi trường chọn lọc thường là Helicobacter - agar hoặc thạch máu ngựa hoặc cừu. Vi trường tối ưu cho sự phát triển của *H. pylori* là hỗn hợp khí O_2:CO_2:N_2 với tỷ lệ 5:10:85%, tương ứng. Nhiệt độ nuôi cấy thích hợp nhất là 35-37^{0}C [43],[131],[136]. Nuôi cấy *H. pylori* cần có môi trường chọn lọc và kháng sinh thích hợp (gồm: Vancomycine, Trimethoprim, Cefsulodin, Amphotericin B) để ức chế nấm và tạp khuẩn [43]. Mẫu mô niêm mạc dạ dày dùng để nuôi cấy *H. pylori* không được để quá 2 giờ ở nhiệt độ phòng [136]. Khi nuôi cấy có vi khuẩn mọc trên môi trường đặc, các khuẩn lạc nhỏ như đầu đinh ghim, đường kính khoảng 1 mm, trơn láng, hơi mờ [43],[131] thường sẽ xuất hiện từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 trên bề mặt đĩa thạch [43].

- Đặc điểm các yếu tố gây bệnh của vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Các yếu tố liên quan sinh cư và gây bệnh của *H. pylori* bao gồm vai trò của tiêm mao, enzyme urease, yếu tố bám dính và các yếu tố độc lực của vi khuẩn [174].

Các tiêm mao giúp *H. pylori* di chuyển xuyên qua lớp nhầy đến bề mặt niêm mạc, nơi có pH trung tính để sinh sống và xâm nhập vào tế bào biểu mô vật chủ để gây bệnh [15],[174]. Enzyme urease xúc tác thủy phân ure, một sản phẩm của quá trình phân hóa protein trong thức ăn ở dạ dày, cuối cùng tạo ra NH4+, vừa là độc lực gây bệnh vừa kháng acid để cho *H. pylori* tồn tại [15],[131]. Các yếu tố bám dính gồm: BabA (HopS), SabA và SabB (HopP), OipA (HopH) là các protein màng ngoài, giúp vi khuẩn tăng cường kết dính vào tế bào biểu mô dạ dày để gây bệnh [174].

Vi khuẩn *Helicobacter pylori* có nhiều yếu tố độc lực, trong đó kháng nguyên kết hợp độc tố tế bào cagA (cytotoxin-associated gene A) và độc tố gây không bào vacA (vacuolating cytotoxin) được nghiên cứu nhiều nhất. Các độc lực này cùng với DupA, IceA, OipA và BabA của *H. pylori* có liên quan đến tiên lượng viêm teo dạ dày, dị sản ruột và những bệnh cảnh lâm sàng nặng [191].

1.1.1.2. Dịch tễ và đường lây truyền Helicobacter pylori

Năm 1994, Tổ chức Y tế thế giới ước chừng hơn 50% dân số toàn cầu bị nhiễm *H. pylori* [113]. Eusebi LH tổng kết các nghiên cứu năm 2013-2014 cho thấy khoảng một phần ba dân số người lớn Bắc Âu và Bắc Mỹ nhiễm *H. pylori;* tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở Đông Âu, Nam Phi và Châu Á trên 50% [79]. Ở nước ta, năm 2005, Hoàng Thị Thu Hà nghiên cứu hai nơi Hà Nội và Hà Tây cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* chung ở cộng đồng dân cư là 74,6% [106].

Người là vật chủ quan trọng nhất với *H. pylori* [36]. Các cơ chế lây truyền của *H. pylori* gồm lây từ người sang người [51],[79], thông qua nguồn nước bị nhiễm hoặc dịch tiết ở miệng [79] và lây do chăm sóc y tế [51]. Lây truyền *H. pylori* từ người sang người thông qua các đường: miệng - miệng, phân - miệng [51],[131]. Lây truyền từ nguồn nước là do nước bị nhiễm *H. pylori* [51].

1.1.2. Viêm dạ dày mạn

1.1.2.1. Định nghĩa, nguyên nhân viêm dạ dày mạn

Viêm dạ dày mạn được định nghĩa là những thương tổn mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến những biến đổi mô bệnh học quan trọng như dị sản ruột, loạn sản, teo tuyến niêm mạc, trên cơ sở đó ung thư dạ dày có thể phát triển. Chẩn đoán viêm dạ dày mạn (VDDM) chủ yếu dựa vào mô bệnh học [15].

Nguyên nhân viêm dạ dày mạn có thể do nhiễm trùng hoặc không do nhiễm trùng. Trong nguyên nhân nhiễm trùng, vi khuẩn *H. pylori* đóng vai trò chủ yếu; ít gặp hơn có thể do nhiễm khuẩn không phải *H. pylori*, virus, ký sinh trùng, nấm. Viêm dạ dày không nhiễm trùng là do thuốc, do chất kích ứng, do liên quan miễn dịch và các dạng viêm dạ dày đặc hiệu khác [182].

1.1.2.2. Triệu chứng lâm sàng viêm dạ dày mạn

- Triệu chứng cơ năng

Không có triệu chứng lâm sàng đặc trưng của viêm dạ dày mạn. Bệnh nhân có thể không có triệu chứng hoặc chỉ có hội chứng rối loạn tiêu hóa [15].

Triệu chứng đau vùng thượng vị gặp ở 70% bệnh nhân [100]. Đau bụng không dữ dội, thường chỉ là cảm giác khó chịu, âm ỉ, tăng lên sau ăn; đôi khi bệnh nhân có đau kiểu loét nhưng không có chu kỳ. Hội chứng rối loạn tiêu hóa xảy ra sớm sau bữa ăn: đau thượng vị mức độ nhẹ, cảm giác nặng bụng, chướng bụng sau ăn [16]. Ợ hơi, chướng bụng có thể gặp 40-80% trường hợp [100], kèm theo nhức đầu, mặt đỏ cảm giác đắng miệng vào buổi sáng; hoặc buồn nôn, nôn, chán ăn [16].

Các triệu chứng này kéo dài vài ngày đến vài tuần và đỡ khi dùng thuốc nhưng hay tái phát nhất là khi thay đổi thời tiết hoặc làm việc căng thẳng [16].

- Khám thực thể

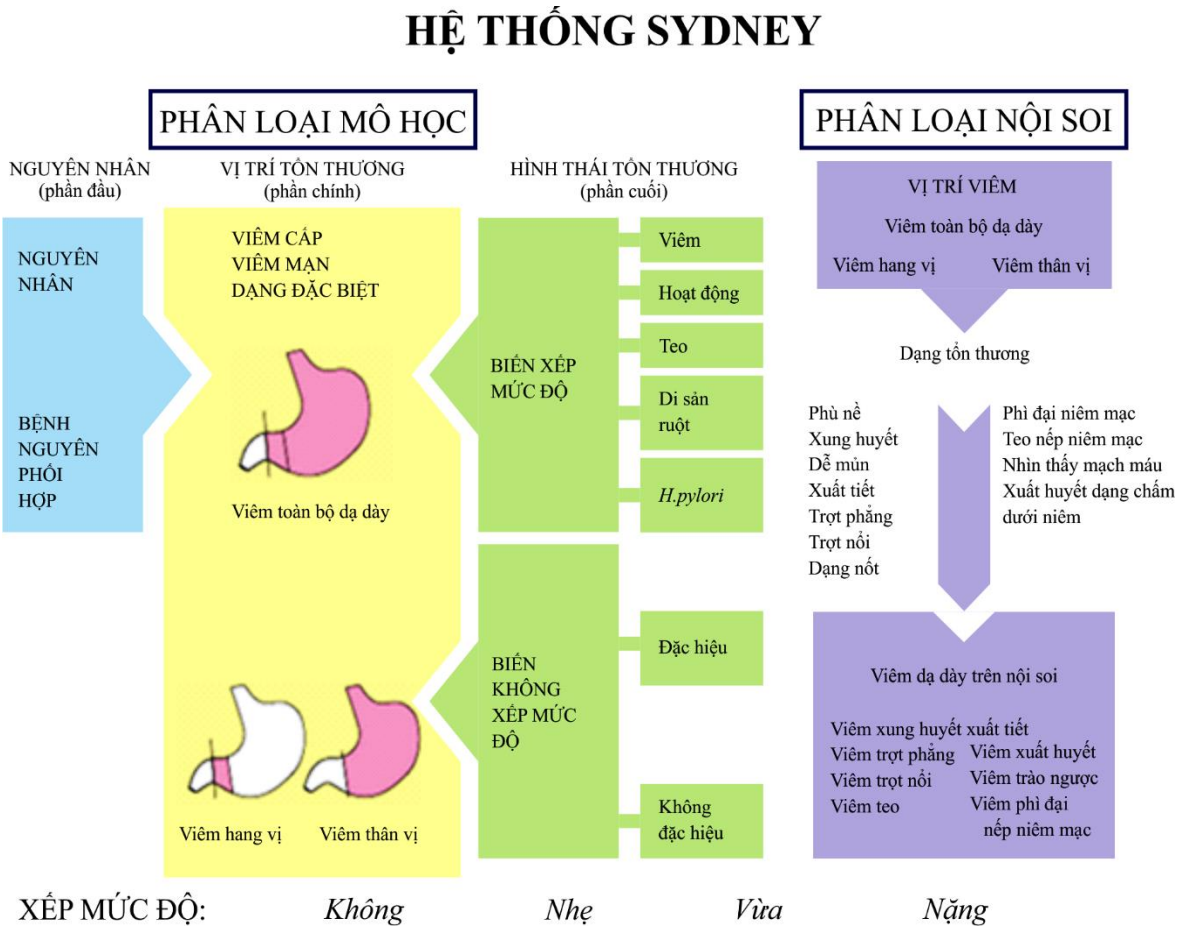
Thể trạng chung của người bệnh thường ít thay đổi hoặc hơi gầy. Có thể có rêu lưỡi trắng. Khám lâm sàng không thấy gì đặc hiệu, đôi khi có đau tức vùng thượng vị khi gõ hoặc ấn sâu [15],[100].

1.1.2.3. Phân loại viêm dạ dày mạn theo hệ thống Sydney

Hội nghị quốc tế về tiêu hóa năm 1990 tại Úc đã đồng thuận về cách phân loại VDDM và nhấn mạnh vai trò của *H. pylori* trong VDDM. Phân loại VDDM theo hệ thống Sydney dựa vào sự kết hợp giữa tổn thương trên nội soi và mô bệnh học [182]. Sau đó, vào năm 1994 phân loại này được cập nhật lại và sử dụng rộng rãi đến ngày nay [72].

- Phân loại viêm dạ dày dựa vào mô bệnh học

Về mô bệnh học, hệ thống Sydney gồm 3 phần: phần hạt nhân (vị trí tổn thương), phần tiền tố (nguyên nhân) và phần đuôi (biến xếp mức độ) như Sơ đồ 1.1.



Sơ đồ 1.1. Hệ thống Sydney đánh giá viêm dạ dày

(Dixon MF [72], Price AB [182], Tytgat GNJ [205])

Có năm dạng tổn thương cần ghi nhận trên mô bệnh học gồm: viêm mạn, viêm hoạt động, viêm teo, dị sản ruột và có *H. pylori* hay không. Trong đó, mỗi hình thái tổn thương được ghi nhận có hay không có tổn thương, nếu có thì xác định tổn thương ở 3 mức độ: nhẹ, vừa hay nặng [72].

- Phân loại viêm dạ dày dựa vào nội soi

Phân theo vị trí viêm, gồm: viêm thân vị, hang vị hoặc toàn bộ dạ dày.

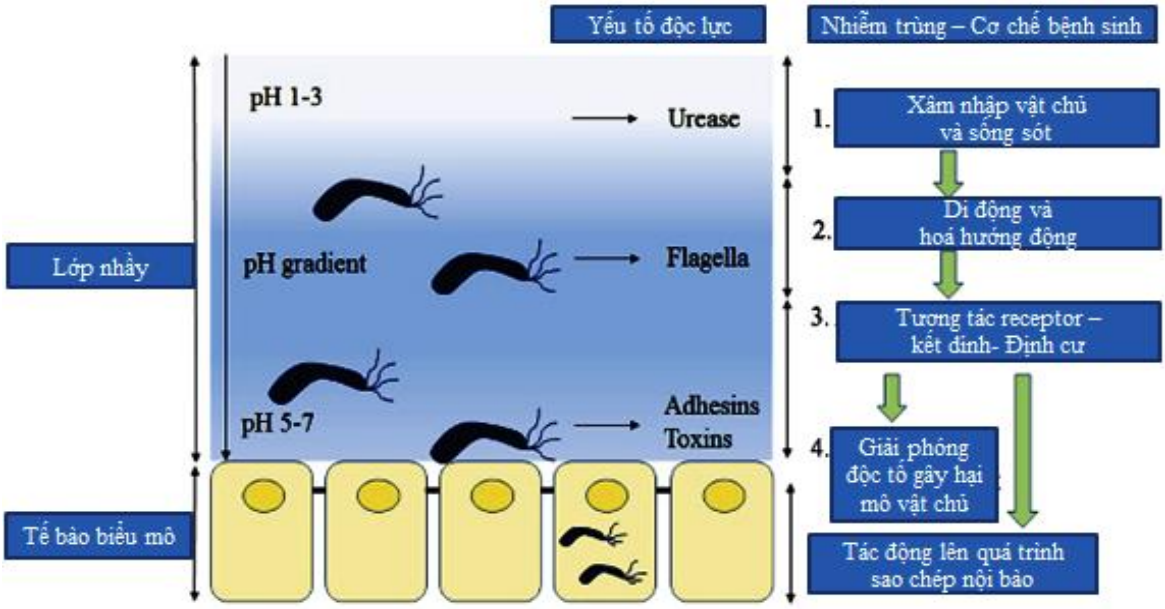
Phân theo dạng tổn thương viêm dạ dày trên nội soi, gồm: phù nề, xung huyết, trợt phẳng, trợt lồi, phì đại, teo niêm mạc, trào ngược và xuất huyết [205].

1.1.3. Viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

1.1.3.1. Cơ chế gây bệnh của Helicobacter pylori trong viêm dạ dày mạn

Những kết cục bệnh lý khác nhau khi bị nhiễm *H. pylori* trên người bệnh như viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, và ung thư dạ dày là do sự tương tác giữa vi khuẩn,

vật chủ và các yếu tố môi trường. *Helicobacter pylori* gây bệnh thông qua bốn bước (Hình 1.1): 1) *H. pylori* sống được trong môi trường axit dạ dày, 2) di chuyển về bề mặt tế bào biểu mô dạ dày nhờ hệ thống tiêm mao, 3) bám dính vào các thụ thể vật chủ nhờ các yếu tố bám dính và 4) cuối cùng là tiết độc tố gây bệnh [119].



Hình 1.1. Nhiễm *Helicobacter pylori* và cơ chế bệnh sinh

(Kao CY và cs, 2016 [119])

Vào giai đoạn đầu bị nhiễm, sau khi vào dạ dày người bệnh, *H. pylori* tiết urease để phân hủy ure trong dạ dày thành ammonia, nhờ đó trung hòa được môi trường axit bao quanh vi khuẩn, giúp nó sống sót (Hình 1.1) [14],[119].

Tiếp theo, *H. pylori* tiết ra phospholipase và nhờ ammonia tạo ra từ thủy phân ure làm lớp nhầy bị mỏng và loãng hơn; nhờ hình dạng xoắn ốc [14] và các tiêm mao, nó di chuyển xuyên qua lớp nhầy để đến lớp đáy, nơi pH khoảng 7,0. Các tiêm mao cũng có vai trò kết dính vi khuẩn với tế bào biểu mô. Nhờ sự tương tác giữa các yếu tố bám dính của vi khuẩn với các thụ thể trên bề mặt tế bào biểu mô (quan trọng nhất là BabA, SabA, NAP, Hps60, AlpA, AlpB, HopZ và LabA) nên vi khuẩn được bảo vệ không bị tống xuất bởi nhu động dạ dày [119].

Cuối cùng *H. pylori* tiết các độc tố bao gồm cả cagA, vacA gây tổn thương mô. Bề mặt lớp biểu mô dạ dày là nơi tương tác giữa *H. pylori* và vật chủ, tiết ra các protein hoạt hóa bạch cầu khởi động miễn dịch bẩm sinh và kích hoạt bạch cầu đa nhân trung tính, dẫn đến các bệnh lý viêm và loét [119].

Có nhiều chất do *H. pylori* tiết ra hoặc do *H. pylori* kích thích tế bào vật chủ tiết ra, tham gia vào cơ chế gây bệnh. Một số chất gây bệnh chính do *H. pylori* tiết ra gồm: urease, phospholipase, alcohol dehydrogenase, vacA, cagA, carbonic anhydrase, superoxide dismutase, catalase, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, neuramidase, fucosidase và protein hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính của *H. pylori* (Hp-NapA) [14].

Nhiễm *H. pylori* kích thích tế bào vật chủ gia tăng sự sao chép của các gene tạo cytokine tiền viêm và các chymokine, dẫn đến đáp ứng viêm thể hiện bằng sự xâm nhập của các bạch cầu hạt trung tính vào lớp cơ niêm. Thêm vào đó, urease do *H. pylori* tiết ra kích thích tế bào biểu mô tạo ra các interleukin (IL) tiền viêm như IL-2, 6, 8 và TNF (tumor necrosis factor - yếu tố gây hoại tử khối u) làm gia tăng đáp ứng viêm tại chỗ [14].

1.1.3.2. Diễn biến tự nhiên của viêm dạ dày mạn có Helicobacter pylori

Viêm dạ dày mạn là một quá trình viêm qua nhiều giai đoạn, tiến triển và kéo dài cả đời [194]. Nhiễm *H. pylori* thường mắc phải từ nhỏ và giai đoạn cấp hiếm khi được chẩn đoán, sau đó, hầu hết bệnh nhân sẽ chuyển thành viêm dạ dày mạn, trong số đó 90% trường hợp có thể không có triệu chứng [65].

Viêm dạ dày do *H. pylori* bắt đầu với hình ảnh viêm ở hang vị , sau đó lan dần lên thân vị, tạo thành dạng viêm thân vị chủ yếu hoặc viêm toàn bộ dạ dày. Viêm dạ dày mạn không teo do *H. pylori* sau một thời gian dẫn đến viêm teo, dị sản ruột, loạn sản và ung thư dạ dày [194].

Diễn biến lâm sàng của nhiễm *H. pylori* còn tùy vào độc lực vi khuẩn và vật chủ (cơ địa gen và đáp ứng miễn dịch). Bệnh nhân có tăng tiết axit thường viêm hang vị là chủ yếu và dễ bị loét hành tá tràng. Bệnh nhân tiết axit thấp thường viêm thân vị, dễ bị loét dạ dày, teo dạ dày, dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng là ung thư dạ dày [65].

Nếu không được điều trị tiệt trừ, 100% bệnh nhân nhiễm *H. pylori* giai đoạn cấp sẽ chuyển thành viêm mạn, trong đó 20% viêm mạn hang vị diễn tiến đến loét tá tràng, <1% viêm dạ dày mạn các thể dẫn đến u dạng mô lympho liên kết với niêm mạc (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue - MALT), 10% viêm dạ dày thân vị hoặc viêm teo đa ổ chuyển thành loét dạ dày và 2% sẽ tiến triển thành ung thư dạ dày [65].

1.2. *HELICOBACTER PYLORI* ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

1.2.1. Khái niệm và phân loại *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh

1.2.1.1. Khái niệm Helicobacter pylori đề kháng kháng sinh

Tổ chức y tế thế giới (WHO) đưa ra định nghĩa đề kháng kháng sinh dựa theo hai khía cạnh vi khuẩn học và điều trị.

Về mặt vi khuẩn học, một chủng vi khuẩn được xem là đề kháng kháng sinh khi vi khuẩn này dung nạp một nồng độ kháng sinh cao hơn đáng kể so với nồng độ mà nó có thể ức chế sự phát triển của hầu hết các chủng vi khuẩn cùng loài. Về mặt điều trị, dựa trên dược động học và lâm sàng, một chủng vi khuẩn được xem là đề kháng kháng sinh khi vi khuẩn này có thể dung nạp một nồng độ kháng sinh cao hơn đáng kể so với mức nồng độ kháng sinh đạt được trong cơ thể người bệnh [96],[195].

Tuy nhiên định nghĩa này không phù hợp với vi khuẩn *H. pylori* vì nồng độ trong máu và trong niêm mạc dạ dày thay đổi rất lớn giữa các bệnh nhân, giữa các loại kháng sinh và giữa các vùng trong dạ dày. Hơn nữa, trị số nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) với các loại kháng sinh cũng khác nhau do phụ thuộc rất lớn vào độ pH của dạ dày. Vì thế, giá trị ngưỡng dùng để xác định chủng *H. pylori* đề kháng kháng sinh nên được thiết lập dựa vào mối liên hệ vi sinh - lâm sàng, theo đó, giá trị MIC được sử dụng như là phương pháp tham chiếu trước điều trị và so sánh với hiệu quả tiệt trừ trên lâm sàng [96].

Theo Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Hoa Kỳ (CDC), đề kháng kháng sinh được định nghĩa là khả năng của vi khuẩn chống lại tác dụng của kháng sinh lên vi khuẩn. Ở bệnh nhân bị nhiễm chủng vi khuẩn đề kháng với một loại kháng sinh nào đó nếu bệnh nhân này được điều trị bằng loại kháng sinh đó thì vi khuẩn này không những không bị tiêu diệt mà còn vẫn có thể tiếp tục sinh sản [58].

1.2.1.2. Phân loại Helicobacter pylori đề kháng kháng sinh

Helicobacter pylori đề kháng kháng sinh có thể chia thành hai kiểu nguyên phát hoặc thứ phát.

Một người bệnh nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng nguyên phát với một loại kháng sinh nào đó khi người bệnh này chưa từng được dùng kháng sinh đó để điều trị tiệt trừ *H. pylori* nhưng có thể đã được dùng kháng sinh đó để điều trị bệnh lý

khác không liên quan đến *H. pylori*. Người bệnh nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng thứ phát với một loại kháng sinh khi người bệnh này đã được dùng kháng sinh đó để điều trị tiệt trừ *H. pylori* nhưng điều trị thất bại [39].

1.2.2. Cơ chế *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh

Các cơ chế chính giúp *H. pylori* đề kháng với kháng sinh gồm: đột biến điểm trên gen, thay đổi tính thấm màng tế bào, giảm khả năng oxy hóa-khử nội bào và hệ thống bơm ngược, trong đó đột biến gen đóng vai trò chủ yếu [69],[109].

1.2.2.1. Cơ chế Helicobacter pylori đề kháng với clarithromycin

Các kháng sinh thuộc nhóm macrolides (bao gồm clarithromycin - CLR) hoạt động bằng cách gắn với ribosome ở vị trí vòng peptidyl transferase của gen 23S rRNA để ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn [48],[156]. *H. pylori* đề kháng macrolides là hậu quả của đột biến điểm ở hai vị trí 2142 (A2142G và A2142C) và 2143 (A2143G), trên gen 23S rRNA trong tiểu phần 50S ribosome, làm thay đổi cấu trúc ribosome, dẫn đến giảm kết dính macrolides vào ribosome, do đó kháng sinh không phát huy được tác dụng. Tất cả các kháng sinh nhóm macrolides đều chịu ảnh hưởng tương tự [156].

Ngoài ra còn có một số vị trí đột biến mới cũng dẫn đến *H. pylori* đề kháng CLR, tuy ít gặp hơn, gồm A2115G, T2117C, G2141A, T2182C, G2224A, C2245T, T2289C và C2611A, trong đó đột biến ở các vị trí T2182C và C2611A thể hiện đề kháng CLR mức độ thấp [69]. Cơ chế bơm ngược thuốc ra khỏi tế bào, ngăn kháng sinh gắn với ribosome, tuy không đóng vai trò quan trọng nhưng cũng góp phần gây đề kháng với CLR [48],[157].

1.2.2.2. Cơ chế Helicobacter pylori đề kháng với levofloxacin

Enzyme gyrase cần thiết cho vi khuẩn duy trì cấu trúc xoắn của DNA bằng cách tham gia vào quá trình nhân đôi, tổ hợp và phiên mã. Enzyme DNA gyrase có cấu trúc tứ phân gồm hai tiểu đơn vị A và B được mã hóa bởi hai gen gyrase A (gyrA) và gen gyrase B (gyrB), tương ứng. Tiểu đơn vị A của enzyme DNA gyrase chịu trách nhiệm phân chia và tái tổ hợp DNA, cũng là nơi chịu sự tác động của kháng sinh nhóm fluoroquinolone (FLQ) [166].

Fluoroquinolones có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc liều bằng cách gắn kết với tiểu đơn vị A của gen gyrA. Ở chủng nhạy cảm, levofloxacin (LVX) làm ngưng

tổng hợp DNA và với liều cao làm ngưng tổng hợp RNA [69]. Khi chủng *H. pylori* có đột biến điểm trên vùng xác định đề kháng quinolone (quinolone resistance determining region - QRDS) của gen gyrA, sẽ ngăn cản sự liên kết giữa kháng sinh với enzyme gyrase, và có khả năng đề kháng kháng sinh [166]. Đột biến gen gyrA giải thích cho 80-100% các chủng *H. pylori* đề kháng với FLQ [54]. Đột biến xảy ra chủ yếu trên các amino acid ở vị trí codon 87 (Asn thành Lys hoặc Tyr) và ở codon 91 (Asp thành Gly, Asn hoặc Tyr) [167]. Trong số các chủng *H. pylori* đề kháng LVX, những chủng có đột biến gyrA ở Asn-87 không có liên quan đến mức MIC, trong khi những chủng có đột biến ở Asn-91 có khuynh hướng kết hợp với đề kháng LVX mức độ thấp [161]. Tuy nhiên có những chủng *H. pylori* đề kháng với FLQ nhưng vẫn không có đột biến ở những vị trí này [157].

1.2.3. Dịch tễ *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin và levofloxacin

1.2.3.1. Tình hình H. pylori đề kháng clarithromycin, levofloxacin trên thế giới

- Tình hình *H. pylori* đề kháng clarithromycin

Trên thế giới, giai đoạn 2009-2014, tổng hợp của Ghotaslou R. cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR chung là 19,74% [89], ở kề ngưỡng đề kháng tối đa ≥15-20% khi chọn lựa phác đồ kinh nghiệm lần đầu để điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo hướng dẫn Maastricht IV [147]. Chỉ có Châu Phi và Nam Mỹ có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR thấp hơn 15%, còn Châu Á, Bắc Mỹ và Châu Âu đều cao hơn 20%; tỷ lệ chủng *H. pylori* ở Châu Á đề kháng CLR 27,46% cao hàng thứ 2 trên toàn thế giới, đứng sau Bắc Mỹ là 30,80% [89]. Theo Megraud F (2013), việc sử dụng các macrolides tác dụng dài trong điều trị cho bệnh nhân ngoại trú có liên quan đến tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR nguyên phát [160].

Ở Châu Á có hai nghiên cứu ở hai nước ghi nhận chưa có hiện tượng *H. pylori* đề kháng với CLR, gồm: Philippine (2004) [71] và Bhutan (2010) [213].

Một số nước và khu vực có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR <15%, như: Thái Lan 3,7% (2013) [214], Malaysia 6,8% (2013) [201], Hàn Quốc 7,0% (2009-2010) [32], Singapore 7,9% (2000-2002) [35] và Đài Loan 10,6% (2009) [59].

Một số nước khác có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR cao hơn 15%, như: Trung Quốc 37,2% (2010) [86], Iran 34,0% (2012) [199], 32,4% (2014) [193], Thổ Nhĩ Kỳ

36,7% (2015) [53], Ả rập Xê út 23,3% (2015) [31], Pakistan 37,0% (2010) [183], Bangladesh 39,3% [28], Indonesia 27,8% (2006) [128] và tỷ lệ này khá cao ở Ấn Độ là 58,8% trên bệnh nhân chưa điều trị *H. pylori* [173].

Ở một số nước có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR giai đoạn sau cao hơn giai đoạn trước rõ rệt, như: ở Nhật Bản năm 2008 là 27,1% so với năm 1996 là 1,8% [107], ở Hàn Quốc giai đoạn 2009-2012 là 37,0% so với 2006-2008 là 25,5%, 2003-2005 là 22,9% [137] và ở Singapore giai đoạn 2012-2014 là 17,1% cao hơn so với giai đoạn 2000-2002 là 7,9% [35].

Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR sau điều trị tiệt trừ thất bại ở một số nước khá cao như: nghiên cứu của Chang WL (Đài Loan, 2009) cho thấy tỷ lệ này là 78,7% ở bệnh nhân sau điều trị thất bại với phác đồ có chứa CLR [59] và của Murakami K. (Nhật Bản) tỷ lệ này là 86,4% trên bệnh nhân sau thất bại với hai phác đồ ba thuốc có CLR và MTZ [164].

- Tình hình *H. pylori* đề kháng levofloxacin

Trên thế giới, tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX chung giai đoạn 2009-2014 là 18,94% và tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX chung ở tất cả các châu lục đều cao hơn so với ngưỡng đề kháng tối đa 10% [89] khi chọn phác đồ ba thuốc có LVX (PAL gồm: PPI+Amoxicillin+LVX) để điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo kinh nghiệm [60],[152]. Trong đó, tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở Châu Á là 25,28% cao hơn so với bốn châu lục còn lại [89].

Từ năm 1999 đến 2014, tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX đang gia tăng ở Trung Quốc, Hàn Quốc, Hoa Kỳ, Ý và Bulgari. Năm 2015, tác giả Thung I. tổng hợp tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX ở Trung Quốc là 34,5%, ở Hoa Kỳ là 31,9% [202].

Megraud (2013) nghiên cứu trên 2.204 bệnh nhân, giai đoạn 2008-2009 ở Châu Âu, một khu vực dù được kiểm soát dùng thuốc tốt, nhưng tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX cao đến 14,1% và ghi nhận mối liên hệ giữa việc gia tăng sử dụng FLQ ngoại trú với gia tăng *H. pylori* đề kháng LVX [160].

Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kháng sinh thay đổi giữa các nước khác nhau tùy mức tiêu thụ kháng sinh của mỗi nước; giữa những nhóm bệnh nhân khác nhau tuỳ vùng địa lý, tuổi, giới, cơ cấu bệnh tật và một số yếu tố khác [47].

Ở Châu Á, một số nghiên cứu được tiến hành trong giai đoạn gần đây cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX vẫn còn thấp hơn 10% ở một số nước, như ghi nhận của Chang và cs. (2009) ở Đài Loan là 9,4% [59], của Talebi A (2012) ở Iran là 5,3% [199] và ở các nước Đông Nam Á như: Indonesia thấp nhất là 1,4% (2006) [128], Bhutan 2,7% (2010) [213], Malaysia 6,8% (2013) [201], Thái Lan 7,2% [214].

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX cao cao hơn 10%, như: Ả rập Xê út là 11,1% (2015) [31], Ấn Độ 13,8% (2014) [173], và đặc biệt có những nước tỷ lệ đề kháng rất cao, như: ở Trung Quốc là 50,3% (2010) [86], Nhật Bản 57,0% [164], Pakistan 62,3% (2010) [183] và Bangladesh cao đến 66,1% (2016) [28].

Tỷ lệ đề kháng LVX có khuynh hướng gia tăng ở một số nước, giai đoạn sau cao hơn trước, như: ở Singapore giai đoạn 2012-2014 là 14,7% cao hơn giai đoạn 2000-2002 là 5,0% [35], Iran: 30,6% (2014) [193] so với 5,3% (2012) [199], Hàn Quốc 34,6% (2009-2012), 27,4% (2006-2008) so với chỉ 5,7% giai đoạn 2003-2005 [137].

Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kháng sinh cần được xem xét là một hiện tượng trong một thời gian và không gian nhất định. Theo Megraud, nói chung qua hầu hết các nghiên cứu trên thế giới, bằng các phương pháp khác nhau cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng cao với CLR, LVX, MTZ trong khi tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với AMX, TET và rifabutin vẫn còn thấp [157].

1.2.3.2. Tình hình H.pylori đề kháng với clarithromycin, levofloxacin ở Việt Nam

Từ năm 2000 đến nay, trong nước cũng đã có một số nghiên cứu về tình hình *H. pylori* đề kháng kháng sinh bằng các phương pháp khác nhau, như pha loãng kháng sinh trong thạch (PLKSTT), vi pha loãng (VPL), đĩa giấy kháng sinh khuếch tán. Gần đây một số phương pháp mới được sử dụng như Etest [18],[25],[40] và PCR-RFLP [21], với các kết quả tổng hợp tình hình *H. pylori* đề kháng kháng sinh được trình bày ở Bảng 1.1.

- Tình hình *H. pylori* đề kháng với clarithromycin

Nghiên cứu của Nguyễn Thúy Vinh vào những năm 2000-2001 cho thấy tỷ lệ đề kháng của *H. pylori* với CLR ở nước ta (Bảng 1.1) còn thấp dưới 20% (năm 2000 là 11,8% và năm 2001 là 18,9%) [25], nhưng phần lớn các nghiên cứu kể từ năm 2002 đến nay trên cả nước đều cao hơn 20% [17],[18],[19],[21],[22],[40]. Cụ thể, tỷ lệ đề kháng

Bảng 1.1. Các nghiên cứu *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh trong nước giai đoạn 2000-2013

Tác giả	Năm nghiên cứu	Số bệnh nhân	Phương pháp làm kháng sinh đồ	Đặc điểm bệnh nhân	Loại kháng sinh (%)					
					CLR	LVX	MTZ	TET	AMX	Đề kháng ≥ 2 loại kháng sinh
Nguyễn Thuý Vinh [25]	2000 2001 2002	116	Etest và ĐGKSKT	Chung	11,8 18,9 25,8	- (*) - -	35,3 45,9 64,5	- - -	11,8 16,2 21,0	-
Lê Đình Minh Nhân [19]	2002	65	PLKSTT	Chung	38,5	-	50,8	9,2	0,0	-
Trần Thanh Bình [40]	2008	103	Etest	Chưa điều trị *H. pylori*	33,0	18,4	69,9	5,8	0,0	CLR-MTZ 24,3
Nguyễn Đức Toàn [22]	2010-2011	172	ĐGKSKT	Chung	36,6(#)	-	94,2	20,9	43,6	56,4
Hà Thị Minh Thi [21]	2013	38	PCR-RFLP	Chung	44,7	-	-	-	-	-
Phan Trung Nam [18]	2012-2013	56	Etest	Chung Chưa điều trị *H. pylori* Đã điều trị *H. pylori*	42,9 30,2 84,6	44,6 39,5 61,5	67,9 67,4 69,2	-	1,8 0,0 7,7	2 kháng sinh 45,6
Đinh Cao Minh [17]	2012-2013	102	Vi pha loãng	Đã điều trị *H. pylori*	56,9	25,5	44,1	23,5	13,7	2 kháng sinh 32,3

CLR: clarithromycin, LVX: levofloxacin, MTZ: metronidazole, TET: tetracycline, AMX: amoxicillin.

PLKSTT: pha loãng kháng sinh trong thạch, ĐGKSKT: đĩa giấy kháng sinh khuếch tán.

(#): trong nghiên cứu này tỷ lệ *H.pylori* đề kháng với CLR là 41,5% ở nhóm bệnh nhân viêm dạ dày; (*): không đề cập.

chung dao động từ 25,8-44,7%, đề kháng nguyên phát dao động từ 30,2-33,0% và đề kháng thứ phát dao động từ 56,9-84,6%. Đây là điều đáng lo ngại vì hiện tượng *H. pylori* đề kháng CLR làm giảm rõ rệt hiệu quả của phác đồ ba thuốc có CLR [83].

Dựa vào đồng thuận Maastricht IV (2012) [147] và theo tình hình *H. pylori* đề kháng với CLR qua các nghiên cứu trong nước đến năm 2013 [17],[18],[19], [21],[22],[40] thì việc sử dụng CLR trong phác đồ ba thuốc có CLR để tiệt trừ *H. pylori* lần đầu theo kinh nghiệm hiện nay ở nước ta có thể không còn phù hợp [18].

- Tình hình *H. pylori* đề kháng với levofloxacin

Tình hình *H. pylori* đề kháng LVX còn ít được nghiên cứu (Bảng 1.1). Theo các báo cáo gần đây, tỷ lệ đề kháng của *H. pylori* với LVX khá cao, dao động từ 18,4-61,5% [17],[18],[40].

Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX nguyên phát trong nghiên cứu của Phan Trung Nam là 39,5% (miền Trung) [18] cao hơn của Trần Thanh Bình là 18,4% (khảo sát vừa ở TP. Hồ Chí Minh vừa ở Hà Nội) [40]. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX thứ phát dao động từ 25,5-61,5% [17],[18].

Qua các nghiên cứu cho thấy *H. pylori* đề kháng với LVX làm giảm rõ rệt hiệu quả của phác đồ ba thuốc có LVX (PAL) trong điều trị lần hai gồm ức chế bơm proton (PPI), amoxicillin (AMX) và LVX, nên Marzio đề nghị chỉ dùng phác đồ này ở những vùng có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX ≤10% [152]. Vì thực tế các nghiên cứu ở nước ta cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX đều cao hơn 10% nên cần cân nhắc việc chỉ định điều trị tiệt trừ bằng phác đồ ba thuốc có LVX [60],[147],[152].

- Tình hình *H. pylori* đề kháng với kháng sinh khác:

Trong giai đoạn 2000-2013, tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng cao nhất với metronidazole (MTZ) là 94,2% và AMX là 43,6% vào năm 2010-2011 [22] và tỷ lệ *H.pylori* đề kháng với tetracycline (TET) cao nhất là 23,5% vào năm 2012-2013 [17].

1.2.4. Phương pháp phát hiện *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh

1.2.4.1. Các phương pháp phát hiện Helicobacter pylori đề kháng kháng sinh

Các phương pháp dùng để thử nghiệm tính nhạy cảm của *H. pylori* với kháng sinh có thể được chia thành hai nhóm: phương pháp phát hiện đề kháng kháng sinh kiểu hình và phương pháp phát hiện đề kháng kháng sinh kiểu gen [155].

- Phương pháp phát hiện *H. pylori* đề kháng kháng sinh kiểu hình

Phát hiện *H. pylori* đề kháng kiểu hình dựa trên kỹ thuật khuếch tán hoặc pha loãng kháng sinh [155]. Để thực hiện các phương pháp này, trước hết cần nuôi cấy, định danh *H. pylori*, sau đó thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh (gọi tắt là kháng sinh đồ) cho *H. pylori*, dựa vào quan sát, đánh giá đáp ứng của *H. pylori* trên in-vitro với các nồng độ kháng sinh bằng một trong các phương pháp sau: pha loãng kháng sinh trong thạch, đĩa giấy kháng sinh khuếch tán và phương pháp xác định MIC bằng Epsilometer test (Etest); riêng phương pháp nuôi cấy trong canh thang hiếm khi dùng cho *H. pylori* vì vi khuẩn khó phát triển trong môi trường này [156].

- Phương pháp phát hiện *H. pylori* đề kháng kháng sinh kiểu gen

Để chủng *H. pylori* đề kháng được với các kháng sinh, vi khuẩn phải mang đột biến điểm tương ứng trên bộ gen (đề kháng kháng sinh kiểu gen) và những đột biến này có thể được phát hiện nhờ vào phương pháp sinh học phân tử [157].

1.2.4.2. Phương pháp xác định kiểu hình đề kháng kháng sinh của H. pylori

Xác định *H. pylori* đề kháng kháng sinh kiểu hình cần dựa vào nuôi cấy, phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ bằng một trong các phương pháp được đề cập dưới đây.

- Phương pháp kháng sinh đồ dựa vào MIC bằng Epsilometer

Epsilometer test (Etest) là một kỹ thuật làm kháng sinh đồ được trình bày lần đầu tiên trên thế giới tại hội thảo về "Hóa trị và thuốc kháng sinh" vào năm 1988 [218].

Kỹ thuật Etest đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận làm kháng sinh đồ từ năm 1991 [219] và được Hiệp hội điều trị kháng sinh Anh quốc (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) chấp thuận, được nhà sản xuất bioMérieux hướng dẫn dùng để thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh với vi khuẩn *H. pylori* [34],[42].

+ Cấu tạo thanh Etest

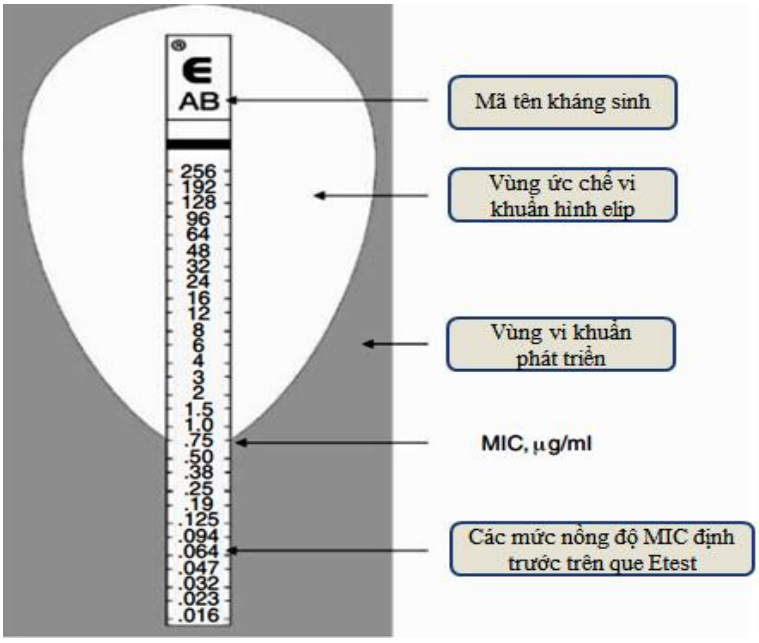
Thanh Etest (Phụ lục 3) là một miếng chất dẻo hình chữ nhật mỏng, trơ và không thấm. Mặt phía trước (A) của thanh Etest được chia vạch thang MIC, với đơn vị µg/ml và có hai hoặc ba chữ cái dùng để ký hiệu loại kháng sinh được tẩm trên thanh. Mặt sau (B) của thanh Etest được tẩm kháng sinh dạng khô, ổn định với nồng độ tăng dần theo bậc thang nồng độ được xác định trước, với nồng độ cao nhất ở

đầu trên (a) và thấp nhất ở đầu dưới (b). Có 15 nồng độ kháng sinh được pha loãng bậc 2 gắn cố định ở mặt B của thanh Etest [42].

+ Nguyên lý của phương pháp Epsilometer

Etest dựa vào sự kết hợp giữa phương pháp đĩa giấy kháng sinh khuếch tán và phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch [42],[219].

Khi thanh Etest được đặt lên mặt thạch đã dàn trải vi khuẩn (Hình 1.2), kháng sinh ở các bậc nồng độ nhanh chóng khuếch tán vào thạch. Một nồng độ kháng sinh tăng dần, liên tục và ổn định được tạo thành ngay dưới thanh Etest. Sau khi ủ đĩa thạch làm kháng sinh đồ (đã được đặt thanh Etest vào) trong môi trường thích hợp một thời gian, vi khuẩn sẽ mọc lên và xuất hiện vùng ức chế hình elip đối xứng qua thanh Etest. Giá trị MIC được xác định trực tiếp tại điểm cắt của hình elip vô khuẩn với thanh Etest [42],[218].



Hình 1.2. Thanh Etest, vùng ức chế vi khuẩn hình elip và giá trị MIC của chủng vi khuẩn được làm kháng sinh đồ

(Wanger A, 2007 [218])

+ Ưu và nhược điểm của Etest

∗ Ưu điểm:

Etest là chọn lựa thích hợp thay thế cho phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch [38], phù hợp với số lượng mẫu thử ít trên thực hành lâm sàng [38],[186].

Tiện lợi của phương pháp Etest là xác định được MIC cho vi khuẩn, phù hợp với vi khuẩn phát triển chậm và khó nuôi cấy như *H. pylori* [156],[186],[219].

Etest là kỹ thuật dễ huấn luyện về thao tác thực hành [181],[186] và đọc kết quả [186], ít tốn công hơn phương pháp pha kháng sinh trong thạch [186] và canh thang [181],[186]. Phương pháp Etest có mối tương quan tốt đạt 91,3% và 98,8% với các mức pha loãng 1 và $2\log_2$ so với phương pháp tham chiếu là pha loãng kháng sinh trong thạch [181].

∗ Nhược điểm:

Tuy giá thành của Etest khá cao [38], nhưng nếu cân nhắc chọn loại kháng sinh cần làm kháng sinh đồ thì phương pháp có tính hiệu quả [186].

Với hai kháng sinh AMX và CLR, kết quả kháng sinh đồ bằng Etest có độ tin cậy cao. Tuy nhiên, với kháng sinh MTZ, cần lưu ý phương pháp Etest xác định tỷ lệ *H. pylori* đề kháng cao hơn 10-20% so với phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch [98].

- Phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch

Phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch (agar dilution) là "tiêu chuẩn vàng" trong thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh [38]. Phương pháp này được Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Institute) chấp thuận để thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh với clarithromycin cho vi khuẩn *H. pylori* [64].

Nguyên tắc của phương pháp là xác định chính xác nồng độ nhỏ nhất của kháng sinh có tác dụng ức chế sự phát triển của một chủng vi khuẩn *H. pylori* trong môi trường nuôi cấy (phương pháp định lượng) và có thể xác định được kết quả bằng mắt thường [24].

Để thực hiện phương pháp này cần pha kháng sinh muốn thử vào thạch, sau đó cho vào các đĩa, bắt đầu từ nồng độ thấp nhất và tăng dần nồng độ kháng sinh gấp đôi [24]. Sau khi đĩa thạch khô, cấy huyền phù vi khuẩn thành các điểm trên mặt thạch [24], tiến hành ủ đĩa trong môi trường vi ái khí và đọc kết quả [43].

Đây là phương pháp tin cậy để làm tham chiếu cho các phương pháp khác, hữu dụng khi có số lượng lớn chủng cần thử tính nhạy cảm [38].

Tuy nhiên phương pháp này có nhược điểm là tốn nhiều công sức và thời gian, khó khăn khi tiến hành trên từng cá thể bệnh [38].

- Phương pháp đĩa giấy kháng sinh khuếch tán

Kháng sinh đồ bằng kỹ thuật khuếch tán kháng sinh trong thạch từ đĩa giấy tẩm kháng sinh còn được gọi là kháng sinh đồ theo phương pháp Kirby-Bauer [24].

Nguyên tắc của phương pháp là kháng sinh được tẩm lên đĩa giấy với một hàm lượng theo quy định, được đặt trên bề mặt môi trường thạch giàu dinh dưỡng [24] đã được trải vi khuẩn cần thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh này [219]. Trong quá trình ủ, kháng sinh từ đĩa giấy khuếch tán ra môi trường thạch và ức chế sự phát triển của vi khuẩn, nhờ vậy tạo thành một vòng không có vi khuẩn mọc (gọi là vòng vô khuẩn) xung quanh đĩa kháng sinh. Đo đường kính vòng vô khuẩn và so với tiêu chuẩn để đánh giá chủng *H. pylori* đề kháng, nhạy cảm hay trung gian đối với kháng sinh được thử nghiệm [24]. Đĩa thạch giàu dinh dưỡng được sử dụng là đĩa Mueller- Hinton có pha thêm 5% máu cừu hoặc 10% máu ngựa hơn 2 tuần tuổi [49],[223].

Đây là phương pháp tương đối dễ, kinh tế và khá thường dùng [156]. Có thể áp dụng làm kháng sinh đồ cho nhiều loại vi khuẩn, trong đó có *H. pylori* [157]. Có thể đặt nhiều loại đĩa kháng sinh trên một đĩa thạch đường kính 90 mm [24].

Tuy nhiên, Hội điều trị hóa chất và kháng sinh Anh quốc cho rằng việc dùng phương pháp đĩa giấy kháng sinh khuếch tán để thử kháng sinh đồ cho các vi khuẩn khó nuôi cấy, phát triển chậm trong đó có vi khuẩn *H. pylori* là không phù hợp [34].

1.2.4.3. Phương pháp xác định kiểu gen đề kháng kháng sinh của H. pylori

Bên cạnh việc dùng kỹ thuật làm kháng sinh đồ để phát hiện *H. pylori* đề kháng kiểu hình, gần đây y học đã áp dụng ngày càng rộng rãi các kỹ thuật sinh học phân tử để phát hiện *H. pylori* đề kháng kiểu gen như: Realtime - PCR, RT - PCR, PCR - RFLP, lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ hybridization - FISH) [157] và Genotype - HelicoDR [54]. Bệnh phẩm để xác định tính nhạy cảm kháng sinh kiểu gen của *H. pylori* thường là mô sinh thiết dạ dày, vi khuẩn đã nuôi cấy phân lập được hoặc phân [49].

Ưu điểm của phương pháp sinh học phân tử là vừa chẩn đoán được sự có mặt của *H. pylori* vừa xác định được *H. pylori* đề kháng với một số loại kháng sinh [147].

1.2.5. Ảnh hưởng của đề kháng clarithromycin, levofloxacin lên hiệu quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

1.2.5.1. Ảnh hưởng của H. pylori đề kháng CLR lên phác đồ có chứa CLR

Qua phân tích tổng hợp trên 10.178 bệnh nhân, Fischbach LA cho thấy với phác đồ ba thuốc gồm kháng tiết, CLR, MTZ, đề kháng CLR làm giảm 35% (95%CI 26,4-46,4%) hiệu quả điều trị và tỷ lệ tiệt trừ dự đoán chỉ đạt 51% (95%CI 41,5-60,4%); với phác đồ ba thuốc gồm kháng tiết, CLR, AMX, đề kháng với CLR sẽ làm giảm đi 66,2% (95%CI 58,2-74,2%) hiệu quả điều trị và dự đoán tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công của phác đồ này dao động chỉ từ 0-50% [83].

1.2.5.2. Ảnh hưởng của H. pylori đề kháng LVX lên phác đồ có chứa LVX

Chen PY tiến hành phân tích tổng quan 322 nghiên cứu, trên 4.574 bệnh nhân, cho thấy tỷ lệ tiệt trừ ở chủng nhạy LVX đạt 81,1% cao hơn so với chỉ đạt 36,3% ở chủng kháng, với tỷ số nguy cơ (Risk Ratio)=2,18 (95%CI 1,6-3,0), p<0,001 và khuyến cáo không nên dùng phác đồ ba thuốc có LVX khi tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX cao 5-10% [60].

1.2.6. Yếu tố liên quan *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin

1.2.6.1. Yếu tố liên quan đến Helicobacter pylori đề kháng clarithromycin

Một số tác giả đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan *H. pylori* đề kháng CLR. Các yếu tố thường được đánh giá bao gồm: giới tính, tuổi, hình ảnh bệnh lý có loét hay không loét trên nội soi, tiền sử đã điều trị tiệt trừ *H. pylori* hay chưa, tiền sử có dùng thuốc CLR hoặc nhóm macrolides hay không.

Nghiên cứu của Megraud và cs (2013) cho thấy giới nữ là yếu tố nguy cơ liên quan đề kháng CLR với OR=1,4 (95% CI 1,10-1,78) [160], trong khi Wuppenhorst N (2013) tìm thấy giới nam là yếu tố bảo vệ, với OR=0,51 (95% CI 0,37-0,70) [224].

Vilaichone RK và cs ghi nhận nhóm tuổi ≥40 có nguy cơ đề kháng cao hơn nhóm <40 tuổi [214]. Các nghiên cứu khác không ghi nhận mối liên quan giữa nhóm tuổi bệnh nhân với tình trạng *H. pylori* đề kháng CLR [154],[160],[192],[226].

Một số nghiên cứu ghi nhận nhóm bệnh nhân mắc bệnh dạ dày không loét có nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR cao hơn so với nhóm có loét như nghiên cứu của Megraud [160] và Zhang YX [226].

Tiền sử đã từng điều trị tiệt trừ *H. pylori* được xác định là yếu tố nguy cơ phối hợp với *H. pylori* đề kháng CLR, như các nghiên cứu của Lee JW [137], Wuppenhorst [224] và của Shiota S [192]. Theo McMahon BJ , tiền sử dùng CLR là yếu tố nguy cơ đề kháng CLR, với OR=7,1 (95% CI 1,8-90,1), không những thế, việc đã dùng bất kỳ thuốc nào trong nhóm macrolides cũng là yếu tố nguy cơ đề kháng CLR, với OR=1,6 (95% CI 1,3-2,0) [154].

1.2.6.2. Yếu tố liên quan Helicobacter pylori đề kháng levofloxacin

Một số tác giả đã đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan *H. pylori* đề kháng LVX, như Wuppenhorst [224], Shiota [192], ... Cũng giống như CLR, các yếu tố thường được đánh giá bao gồm: giới tính, tuổi, tiền sử đã điều trị tiệt trừ *H. pylori* hay chưa, tiền sử có dùng thuốc LVX hoặc nhóm FLQ hay không.

Nghiên cứu của Zhang (2015) cho thấy giới nữ là yếu tố nguy cơ liên quan đề kháng LVX, với OR=1,518 (95% CI 1,219-1,891) [226]; tương tự Wuppenhorst (2013) tìm thấy giới nam là yếu tố bảo vệ, OR=0,66 (95% CI 0,49-0,90) [224]; trong khi một số tác giả như Megraud [160], Vilaichone [214], Lee [137] và Carothers JJ [55] không ghi nhận mối liên quan giữa giới tính và đề kháng LVX.

Nghiên cứu của Zhang và cs ghi nhận nhóm tuổi 18-35 nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX thấp hơn nhóm 36-50 và nhóm 51-75 tuổi, có ý nghĩa [226].

Tiền sử từng điều trị tiệt trừ *H. pylori* cũng được xác định là yếu tố nguy cơ phối hợp với *H. pylori* đề kháng LVX trong các nghiên cứu của Lee, với OR=3,44 (95% CI 1,53-7,78) [137] và Wuppenhorst với OR=1,40 (95% CI 1,04-1,89) [224], nhưng Shiota không ghi nhận mối liên quan này [192]. Về tiền sử từng sử dụng FLQ, nghiên cứu của Shiota cho thấy tiền sử dùng FLQ là yếu tố nguy cơ với việc bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX, có OR=3,49 (95% CI 1,30-9,36) [192] và nghiên cứu của Carothers cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở nhóm bệnh nhân có tiền sử dùng FLQ cao hơn ở nhóm không dùng FLQ, không những thế, tỷ lệ đề kháng còn tăng theo số lần dùng FLQ [55].

Tuy nhiên, Trần Thanh Bình không ghi nhận yếu tố nào liên quan đến *H. pylori* đề kháng CLR và LVX qua nghiên cứu 103 bệnh nhân ở cả Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh [40].

1.3. ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI*

1.3.1. Mục tiêu, nguyên tắc và chỉ định điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

1.3.1.1. Mục tiêu điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

Một phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* được đánh giá là hiệu quả khi tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* đạt ≥80% theo ý định điều trị (intention to treat-ITT) [134],[144] và đạt ≥90% theo thiết kế nghiên cứu (per protocol-PP)[134].

Ở Bảng 1.2 Graham biểu thị tỷ lệ điều trị thành công của một phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* được chấp nhận khi đạt từ mức D (Kém) trở lên theo ITT và khi đạt từ mức B (Tốt) trở lên theo PP [101].

Bảng 1.2. Tiêu chí đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo ý định điều trị và theo thiết kế nghiên cứu

Điểm	ITT (%)	Mức đánh giá	Điểm	PP (%)	Mức đánh giá
A	≥95	Rất tốt	A	≥95	Rất tốt
B	90-94	Tốt	B	90-94	Tốt
C	85-89	Chấp nhận được	C	86-89	Kém
D	81-84	Kém	F	≤85	Không chấp nhận
F	≤80	Không chấp nhận			

(Graham DY và cs, 2008 [101])

1.3.1.2. Nguyên tắc điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

- Yêu cầu với các thuốc trong phác đồ điều trị

Các thuốc trong phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* cần đáp ứng một số yêu cầu sau [9]:

+ Về hiệu quả điều trị: phác đồ phải đạt tỷ lệ tiệt trừ trên 80%.

+ Về cách dùng thuốc: đơn giản, dễ tuân thủ.

+ Về tính an toàn: thuốc được dung nạp tốt, an toàn, ít tác dụng phụ trên lâm sàng và sinh hóa máu.

+ Chọn thuốc kháng sinh:

∗ Phối hợp kháng sinh: thường phối hợp từ hai loại kháng sinh trở lên [9], ngoại trừ phác đồ hai thuốc liều cao, chỉ gồm PPI và kháng sinh AMX [105]; chọn

lựa loại kháng sinh có đặc điểm ít bị phá hủy bởi môi trường acid dạ dày, có tác dụng hiệp đồng; thời gian lưu kháng sinh dùng đường uống trong dạ dày càng lâu càng tốt và khả năng kháng sinh bị vi trùng đề kháng thấp nhất [9].

∗ Không sử dụng phác đồ ba thuốc có clarithromycin nếu kháng sinh này thường được sử dụng trong khu vực và bệnh nhân đã từng sử dụng macrolides trước đó vì bất cứ bệnh lý gì. Tương tự, tránh dùng FLQ nếu bệnh nhân có dùng quinolone trước đó vì bất cứ chỉ định nào, theo khuyến cáo của Hiệp hội tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG) [62]. Sau điều trị tiệt trừ thất bại, không dùng lại các loại kháng sinh đã sử dụng trước đó [102].

∗ Một số kháng sinh mới không đem lại hiệu quả lâm sàng tốt mặc dù cùng nhóm [159] và không thay thế được như: doxycycline không thay cho tetracycline [45], ciprofloxacin không thay cho levofloxacin [159]. Cùng một nhóm kháng sinh có thể có đề kháng chéo với nhiều chủng *H. pylori* [9].

- Yêu cầu về phối hợp thuốc trong phác đồ

Tùy theo tình hình *H. pylori* đề kháng kháng sinh trong khu vực, tùy vào tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân, một phác đồ tiệt trừ *H. pylori* gồm hai thuốc, ba thuốc hoặc bốn thuốc sẽ được chỉ định điều trị phù hợp [148], gồm:

+ Phác đồ hai thuốc gồm: PPI và AMX, đều dùng liều cao [105],[148].

+ Phác đồ ba thuốc gồm: hoặc PPI và AMX kết hợp với một trong các kháng sinh CLR, MTZ, LVX, rifabutin hoặc phác đồ gồm PPI, CLR và MTZ [62],[105].

+ Phác đồ bốn thuốc gồm kháng tiết, kháng sinh, có hoặc không có chứa Bismuth, gồm:

∗ Phác đồ bốn thuốc không chứa bismuth: phác đồ đồng thời, phác đồ nối tiếp, phác đồ lai (chứa PPI và ba kháng sinh AMX, CLR, MTZ) [62],[105], hoặc phác đồ nối tiếp có chứa LVX (chứa PPI và AMX, LVX, Nitroimidazole) [62].

∗ Phác đồ bốn thuốc có bismuth: gồm phác đồ bốn thuốc có bismuth chính thống (PBMT) và các phác đồ cải biên. Phác đồ bốn thuốc có bismuth chính thống gồm PPI, bismuth, MTZ và TET [46]. Trong các phác đồ bốn thuốc có bismuth cải biên: hoặc có sự thay thế kháng sinh MTZ được thay bằng furazolidone, TET được thay bằng AMX [105], hoặc có sự phối hợp kháng sinh khác AMX và LVX [207].

1.3.1.3. Chỉ định điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

Các chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo "Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *H. pylori* tại Việt Nam" của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm (2013) [10]:

- Loét dạ dày - tá tràng.

- U MALT (mucosa-associated lymphoid tissue - u dạng mô lympho liên kết với niêm mạc).

- Viêm dạ dày mạn teo.

- Có người thân quan hệ huyết thống trực tiếp bị ung thư dạ dày (cha mẹ, anh chị em ruột).

- Sau phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày.

- Bệnh nhân mong muốn (sau khi đã được thầy thuốc thảo luận và tư vấn kỹ).

- Rối loạn tiêu hoá không do loét.

- Nhằm làm giảm nguy cơ loét và xuất huyết tiêu hoá do loét ở bệnh nhân bắt đầu điều trị với nhóm thuốc kháng viêm không steroid.

- Trước khi điều trị với aspirin dài ngày ở bệnh nhân có nguy cơ loét và biến chứng loét cao.

- Bệnh nhân được điều trị bằng aspirin liều thấp dài ngày và có tiền sử xuất huyết tiêu hoá trên hoặc tiền sử thủng loét dạ dày - tá tràng.

- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản cần điều trị với PPI lâu dài.

- Thiếu máu thiếu sắt không giải thích được hoặc ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn.

1.3.2. Chọn lựa phác đồ điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

1.3.2.1. Chọn phác đồ theo hướng dẫn của đồng thuận Maastricht IV

Trong thực hành, việc chọn phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo hướng dẫn của Maastricht IV (2012) và các hướng dẫn cập nhật sau Maastricht IV.

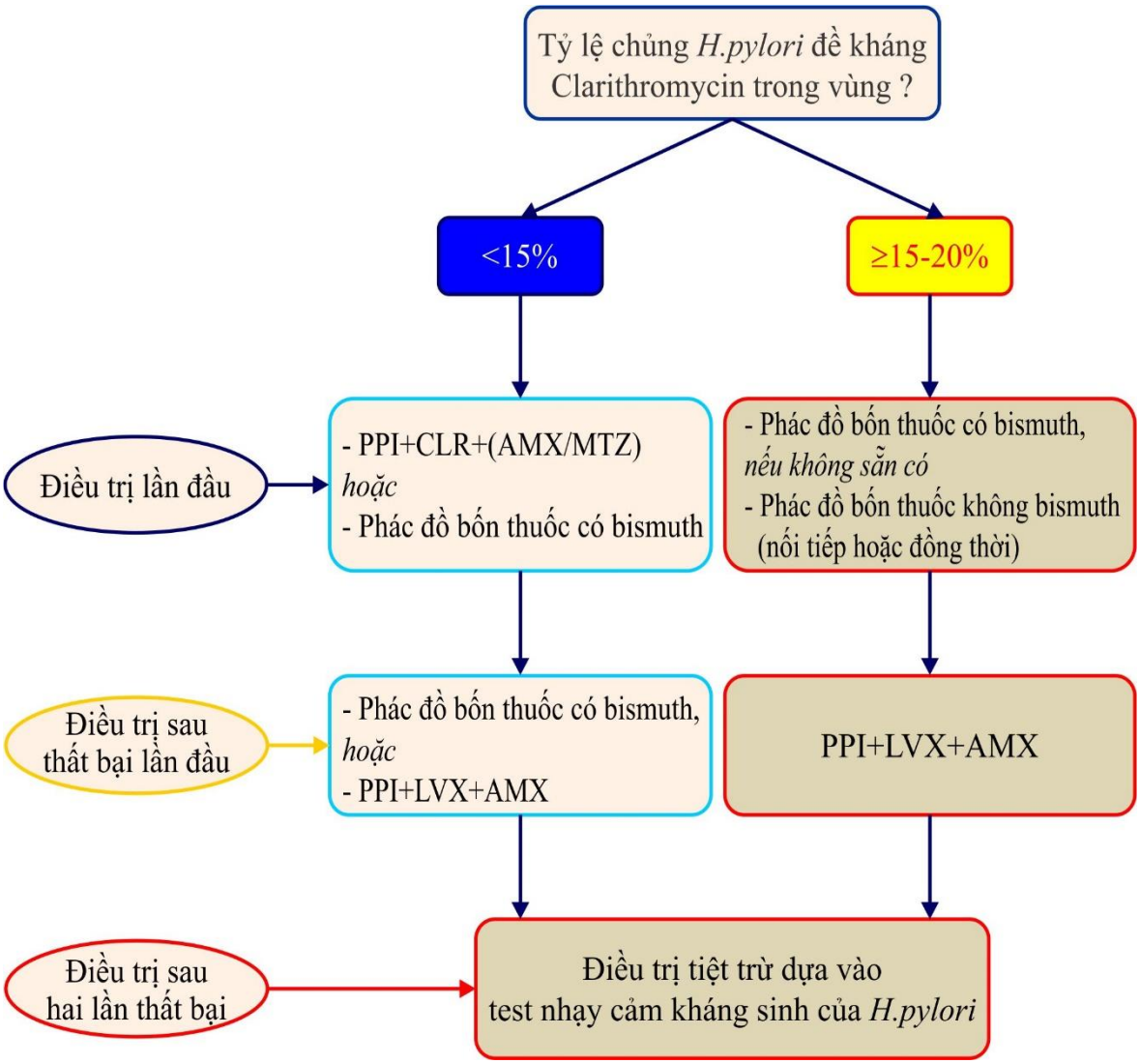
- Chọn phác đồ đầu tay (lần 1) theo kinh nghiệm

Việc chọn lựa phác đồ cho bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu dựa vào tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR trong khu vực (Sơ đồ 1.2).

+ Nếu tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR <15%: phác đồ đầu tay là phác đồ ba thuốc có CLR hoặc phác đồ bốn thuốc có Bismuth (PBMT) [147].

+ Nếu tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR ≥15-20% thì nên chọn ưu tiên phác đồ PBMT; nếu không sẵn có bismuth thì có thể chọn phác đồ nối tiếp hoặc đồng thời. Không được chỉ định phác đồ ba thuốc có CLR mà không làm thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh trước điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho những bệnh nhân ở trong khu vực có tỷ lệ chủng *H. pylori* kháng CLR ≥15-20% (chứng cứ mức 5, khuyến cáo nhóm D) [147].

+ Trong cả hai trường hợp trên, mặc cho tỷ lệ đề kháng *H. pylori* trong khu vực cao hay thấp hơn 15-20%, nhưng khi bệnh nhân có dị ứng penicilline thì chỉ định phù hợp nhất là phác đồ PBMT [147].



Sơ đồ 1.2. Hướng dẫn điều trị *Helicobacter pylori* theo đồng thuận Maastricht IV (Malfertheiner P và cs, 2012 [147])

- Chọn phác đồ lần 2 theo kinh nghiệm

Chọn lựa phác đồ lần 2 để điều trị tiếp cho bệnh nhân đã thất bại sau điều trị lần đầu. Dù tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR trong khu vực cao hay thấp hơn 15-20%, đối với những bệnh nhân này đều có thể chỉ định phác đồ gồm PPI, AMX, LVX hoặc phác đồ PBMT nếu bệnh nhân chưa dùng trước đó. Với bệnh nhân dị ứng penicilline thì điều trị lần 2 theo kinh nghiệm chỉ có một chọn lựa là phác đồ PBMT [147].

Do *H. pylori* đề kháng LVX làm giảm mạnh hiệu quả phác đồ ba thuốc có LVX nên Marzio đề nghị cân nhắc khi chọn phác đồ này để điều trị cho bệnh nhân sau một lần thất bại ở nơi có tỷ lệ đề kháng LVX cao hơn 10% [152], hơn nữa do thực tế hiệu quả của phác đồ PAL đã giảm <80% ở nhiều nước nên Chen PY đề nghị chỉ sử dụng phác đồ này khi tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX ít hơn 5-10% [60].

- Chọn phác đồ điều trị lần 3 dựa vào tính nhạy cảm kháng sinh

Theo đồng thuận Maastricht IV, việc chọn lựa phác đồ điều trị cho bệnh nhân đã qua hai lần thất bại nên dựa vào test nhạy cảm kháng sinh với chủng *H. pylori* mà bệnh nhân bị nhiễm. Tính nhạy cảm với kháng sinh của chủng *H. pylori* có thể được xác định bằng phương pháp phát hiện đề kháng kiểu gen hoặc kiểu hình [147].

+ Phác đồ cứu vãn dựa vào xác định đề kháng kiểu hình

Nuôi cấy vi khuẩn từ mẫu mô dạ dày và làm kháng sinh đồ sẽ cung cấp thông tin về đặc điểm nhạy cảm của *H. pylori* của bệnh nhân với kháng sinh. Dựa vào kết quả kháng sinh đồ, phác đồ chọn lựa bao gồm PPI, bismuth và hai loại kháng sinh được ghi nhận là *H. pylori* nhạy cảm, với liệu trình 10 ngày [207]. Theo đồng thuận Toronto 2016, liệu trình cần kéo dài đủ 14 ngày cho tất cả bệnh nhân nhận phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* [81].

+ Phác đồ cứu vãn dựa vào xác định đề kháng kiểu gen

Có thể chọn phương pháp sinh học phân tử để xác định tính nhạy cảm kháng sinh với chủng *H. pylori* mà bệnh nhân đang bị nhiễm. Phương pháp này thường được tiến hành với kháng sinh CLR đơn thuần hoặc kết hợp với LVX. Nếu có bằng chứng nhạy cảm với kháng sinh được thử thì chọn kháng sinh đó trong phác đồ phù hợp và liệu trình nên kéo dài 14 ngày [81].

1.3.2.2. Chọn phác đồ tiệt trừ theo kinh nghiệm cho bệnh nhân đã qua ít nhất hai lần điều trị thất bại

Ở bệnh nhân đã thất bại sau 2 lần điều trị mà không có điều kiện để thử tính nhạy cảm của *H. pylori* theo hướng dẫn của Maastricht IV, cần tính đến các phác đồ kinh nghiệm tiếp theo như điều trị lần 3, lần 4, ... bằng cách chọn một trong các phác đồ sau:

- Phác đồ bốn thuốc có bismuth dựa vào levofloxacin: gồm PPI, bismuth, AMX và LVX [207]. Gisbert đề nghị sử dụng phác đồ PBMT để điều trị *H. pylori* lần 3 theo kinh nghiệm [92].

- Phác đồ hai thuốc liều cao gồm PPI và amoxicillin dùng liều cao [105],[148].

- Các phác đồ có sử dụng kháng sinh mới: furazolidone, rifabutin [48].

1.3.3. Điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* bằng phác đồ bốn thuốc có bismuth

Phác đồ bốn thuốc có bismuth nguyên ủy xuất phát từ phác đồ ba thuốc có bismuth kinh điển do Borody đề nghị gồm bismuth, metronidazole và tetracycline [45] được thêm vào một thuốc PPI nhằm nâng cao hiệu quả tiệt trừ *H. pylori*. Đến năm 1997, lần đầu tiên đồng thuận Maastricht I khuyến cáo dùng phác đồ PBMT, gồm omeprazol và bismuth, metronidazole và tetracycline để điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân đã thất bại với phác đồ ba thuốc chuẩn [144].

Phác đồ PBMT có thể được chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân điều trị lần 1, lần 2 [147], lần 3 [92] và phù hợp cho bệnh nhân dị ứng penicilline [147].

1.3.3.1. Đặc điểm các thuốc được sử dụng trong phác đồ bốn thuốc có bismuth

Phác đồ bốn thuốc có bismuth gồm PPI, bismuth, metronidazole và tetracycline, với liệu trình 10 hoặc 14 ngày [61],[147]. Thuốc ức chế bơm proton gồm nhiều loại khác nhau, chúng tôi chỉ đề cập esomeprazole vì liên quan đến đề tài nghiên cứu với phác đồ EBMT.

- Thuốc ức chế bơm proton esomeprazole

Tính chất dược lý: esomeprazole được hấp thu nhanh chóng sau khi uống đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 1- 2 giờ. Sinh khả dụng của thuốc gia tăng theo liều dùng và việc cho thuốc nhắc lại, tương ứng 68% với liều 20 mg và 89% với liều

40 mg. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu esomeprazole. Có 97% esomeprazole gắn kết với protein huyết tương. Phần lớn esomeprazole được chuyển hóa ở gan do isoenzyme cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) thành dạng hydroxy và desmethyl, không có ảnh hưởng đến khả năng tiết acid của dạ dày; trong khi phần còn lại được chuyển hóa bởi isoenzyme cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) thành esomeprazole sulfone có tác dụng kháng tiết. Esomeprazole làm giảm khả năng tiết acid của dạ dày bằng cách ức chế hệ enzyme hydrogen/potassium Adenosine triphosphatase (H+/K+ ATPase), có chức năng bơm proton của tế bào thành dạ dày. Thuốc có thời gian bán hủy khoảng 1,3 giờ. Hơn 80% sản phẩm chuyển hóa thải qua nước tiểu, phần còn lại thải qua phân [2],[198].

PPI đóng vai trò quan trọng trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* và được xem là thuốc cơ bản trong các phác đồ điều trị là do có các đặc tính sau [14]:

+ PPI làm gia tăng pH của dạ dày giúp kháng sinh không bị phá hủy và tăng sinh khả dụng. pH trung bình của dạ dày trong 24 giờ là 1,4. Ở môi trường này phần lớn kháng sinh nhạy với *H. pylori* đều ít nhiều bị phá hủy bởi acid hoặc pepsin, ví dụ với clarithromycin ở pH=1 thì 90% không còn tác dụng; nhưng khi nâng được pH >4, kháng sinh CLR gần như không bị phá hủy, do đó đạt được nồng độ rất cao trong dạ dày và có tác dụng tốt nhất [14].

+ pH cao tạo môi trường thuận lợi để *H. pylori* nhân lên và đây là thời điểm mà vi khuẩn trở nên nhạy cảm với các kháng sinh có tác động lên vi khuẩn khi vi khuẩn sinh sản (kháng sinh phụ thuộc vào sự sinh sản) [149].

+ pH cao cũng giúp cho nồng độ kháng sinh trong dạ dày tăng cao, giúp nó thấm tốt hơn qua lớp nhầy để diệt *H. pylori* [14].

+ Bản thân PPI cũng có tác dụng làm ức chế sự phát triển của *H. pylori* [14].

Esomeprazole liều 40 mg có tác dụng làm giảm độ toan trong lòng dạ dày mạnh hơn (pH>4) và duy trì mức pH này kéo dài lâu hơn so với esomeprazole liều 20 mg và omeprazole liều 20 mg (p<0,001) [141].

Chỉ dùng dạng viên uống (viên 20 mg, 40 mg) để tiệt trừ *H. pylori*. Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan, chẳng hạn ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C liều esomeprazole không nên vượt quá 20 mg/ngày [198].

Tác dụng phụ: thuốc thường dung nạp tốt, tuy nhiên có thể gặp tác dụng phụ nhức đầu, tiêu chảy [52],[61],[198], buồn nôn, đau bụng, táo bón và nổi ban [52],[198].

- Phức hợp bismuth

Phức hợp bismuth được đặt tên tùy theo dạng muối của chúng. Dạng thông thường nhất là bismuth sub-salicylate (BSS) hoặc tripotassium dicitrat bismuth (TDB, hay còn gọi là colloidal bismuth subcitrate). Những dạng khác như bismuth gallate hoặc subnitrate không được sử dụng trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* do chưa đủ thông tin hoặc do khả năng gây độc cao [204].

Tính chất dược lý: sau khi uống, bismuth được hấp thu rất chậm và ít (khoảng <0,3% liều uống vào), tùy từng cá nhân. Phần lớn bismuth thải qua phân, một phần nhỏ khi hấp thu vào máu sẽ được bài tiết qua thận và đường mật [204]. Tăng pH dịch dạ dày sẽ làm gia tăng hấp thu bismuth. Thời gian bán hủy của bismuth là 5 ngày và nó vẫn còn được thải ra khỏi cơ thể khoảng 12 tuần sau khi ngưng điều trị [198].

Bismuth tác động lên *H. pylori* thông qua đa cơ chế [149]: diệt khuẩn nhờ tạo phức hợp trên thành tế bào và tương bào; làm giảm khả năng sống sót của vi khuẩn bằng cách ức chế các enzym như urease, catalase, lipase, phospholipase cũng như ức chế sự tổng hợp ATP và khả năng bám dính của *H. pylori* [204], làm giảm tải lượng vi khuẩn ở dạ dày [149]. Ngoài ra bismuth còn có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày bằng cách gắn vào đáy ổ loét, sau đó kích thích tạo nhầy và bicarbonate tại chỗ [52].

Bismuth có tác dụng diệt khuẩn *H. pylori*, với nồng độ ức chế tối thiểu in-vitro 5-25 µg/ml. Khi dùng đơn trị liệu bismuth chỉ tiệt trừ được 20% *H. pylori*, nhưng khi kết hợp PPI và kháng sinh, tỷ lệ tiệt trừ có thể đạt đến 95% [2].

Cách dùng: bismuth sub-salicylate 525 mg x 4 lần/ngày [52],[198], hoặc dạng tripotassium dicitrat bismuth (bismuth subcitrate) 240 mg x 2 lần/ngày hoặc 120 mg x 4 lần/ngày [2],[198].

Tác dụng phụ khi uống bismuth có thể gặp: nhức đầu, nhuộm đen phân và lưỡi, làm biến màu răng có hồi phục, buồn nôn, nôn, ... [2],[198],[204].

- Metronidazole

Metronidazole là một dẫn chất 5-nitro-imidazole, có phổ hoạt tính rộng trên động vật nguyên sinh như amip, Giardia và trên vi khuẩn kị khí [2].

Tính chất dược lý: metronidazole được hấp thu hầu như hoàn toàn và nhanh chóng qua đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 1-2 giờ uống 250-500 mg. Metronidazole được chuyển hóa tại gan thành các chất chuyển hóa dạng hydroxy và acid để có tác dụng. Ít hơn 20% metronidazole gắn kết với protein huyết tương [198]; thuốc có thời gian bán hủy khoảng 8 giờ; 90% liều uống được thải trừ qua thận trong 24 giờ, chủ yếu là các chất chuyển hóa hydroxy và dạng acid; 14% liều dùng MTZ được thải trừ qua phân [2].

Cơ chế tác dụng của metronidazole còn chưa rõ, người ta cho rằng, thông qua các sản phẩm oxy hóa, metronidazole diệt vi khuẩn nhạy cảm bằng cách làm giảm enzyme nitroreductase, một enzyme quan trọng trong quá trình nhân đôi DNA [198]. Có hiện tượng đề kháng chéo giữa metronidazole và tinidazole [204].

Cách dùng và liều dùng metronidazole trong tiệt trừ *H. pylori* có thể dao động 250 mg x 4 lần/ ngày hoặc 400-500 mg x 2-3 lần/ ngày [92],[198]. Để vượt qua chủng *H. pylori* đề kháng MTZ, cần tăng liều MTZ hằng ngày ≥1500 mg [83] và kéo dài thời gian điều trị [184].

Tác dụng phụ thường gặp của metronidazole: buồn nôn, nhức đầu, khó ngủ, có vị kim loại trong lưỡi, chán ăn, khô miệng, ... Lưu ý, do nitroimidazole có đặc tính giống difulfiram nên khuyên bệnh nhân không được dùng rượu bia trong quá trình dùng metronidazole vì sẽ xuất hiện triệu chứng giống như cai rượu, buồn nôn và nôn ói [2],[52],[198],[204].

- Tetracycline

Tetracycline thuộc nhóm tetracyclines, là kháng sinh kìm khuẩn, phổ rộng [198].

Tính chất dược lý: tetracycline được hấp thu không hoàn toàn từ dạ dày, khoảng 60-80% liều thuốc uống vào. Uống tetracycline 500 mg mỗi 6 giờ tạo ra được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương 4-5 µg/ml. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau uống 1-3 giờ; 20-65% gắn kết với protein huyết tương; thuốc có thời gian bán hủy là 8 giờ. Tetracycline phân bố khắp các mô và dịch cơ thể. Sau một liều uống, 55% thuốc tetracycline được thải qua nước tiểu ở dạng chưa biến đổi, phần còn lại thải qua phân [2],[198].

Cơ chế tác dụng: tetracycline gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosome và ức chế tiểu đơn vị này, làm ngăn cản quá trình gắn aminoacyl t-RNA, dẫn đến ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn [2],[52],[198].

Cách dùng và liều dùng tetracycline trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở người lớn: 500 mg x 4 lần/ngày, kết hợp kháng sinh khác trong 10-14 ngày [52],[198]. Bệnh nhân cần uống thuốc ở tư thế thẳng lưng, với ít nhất 100 ml nước và không được nằm ít nhất 15 phút sau khi uống thuốc [115].

Tác dụng phụ thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy [2],[52].

- Tác dụng phụ của phác đồ bốn thuốc có bismuth

Bệnh nhân hay gặp tác dụng phụ khi được điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PBMT. Bismuth gây buồn nôn, đau bụng, lưỡi đen và phân đen tạm thời; các tác dụng phụ khác là do TET, MTZ và PPI gây ra [104]. Tuy nhiên, các triệu chứng thường chỉ ở mức độ nhẹ, thoáng qua và bệnh nhân không cần phải ngưng thuốc [82].

- Cách dùng thuốc trong phác đồ EBMT

Các thuốc trong phác đồ được liệt kê với hàm lượng và liều thường dùng cho người lớn như Bảng 1.3 [10],[61],[85].

Bảng 1.3. Liều và cách dùng các thuốc trong phác đồ EBMT

Tên thuốc	Hàm lượng	Cách dùng
Esomeprazole	40 mg	Ngày 2 lần, lần 1 viên, trước ăn sáng và chiều 1 giờ
Bismuth subcitrate	120 mg	Ngày 4 lần, lần 1 viên, trước bữa ăn 1 giờ và trước đi ngủ, *hoặc* ngày 2 lần, lần 2 viên, trước ăn trưa 1 giờ và trước đi ngủ.
Metronidazole	250 mg	Ngày 4 lần, lần 1 viên, sau bữa ăn 30 phút và trước đi ngủ, *hoặc* ngày 2 lần, lần 2 viên, sau ăn 30 phút
Tetracycline	500 mg	Ngày 4 lần, lần 1 viên, sau bữa ăn 30 phút và trước đi ngủ ít nhất 15 phút [115]

(Hội khoa học tiêu hoá Việt Nam, 2013 [10], Chey WD, 2007 [61], Fock KM, 2009 [85])

Các thuốc tetracycline và metronidazole đều uống sau bữa ăn. Bismuth có thể dùng 2 lần hoặc 4 lần mỗi ngày. Esomeprazole uống trước ăn 1 giờ [2].

- Ưu và nhược điểm của phác đồ PBMT

+ Ưu điểm: phác đồ PBMT có thể chỉ định khá rộng rãi: lần 1, lần 2 [147] và có thể lần 3 [92]; là chọn lựa thích hợp cho bệnh nhân dị ứng penicilline [61],[147], thuốc lại dễ có và giá cả hợp lý [61]. Hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT không phụ thuộc vào đề kháng CLR; vượt qua được đề kháng MTZ; một số nơi có thuốc có dạng viên "3 trong 1" (gồm 3 thuốc bismuth, MTZ và TET trong 1 viên) dễ sử dụng; có hiệu quả cao ở bệnh nhân đã thất bại với phác đồ ba thuốc chuẩn [88].

+ Nhược điểm: bao gồm số lượng viên cần uống nhiều (13 viên/ngày) [88]; dễ gặp tác dụng phụ [61],[88],[104]; bệnh nhân dung nạp kém với bismuth, metronidazole và tetracycline do buồn nôn (12%), nôn ói, đau bụng (11%), vị lưỡi kim loại (8,5%), tiêu chảy (8%), chóng mặt, đau đầu, …[104]. Vì thế trước khi điều trị cho bệnh nhân bằng phác đồ này, cần giải thích rõ tác dụng phụ có thể gặp cho bệnh nhân để họ hiểu, hợp tác và tuân thủ tốt việc điều trị [169].

1.3.3.2. Vai trò các thuốc trong phác đồ PBMT trong bối cảnh Helicobacter pylori gia tăng đề kháng kháng sinh

- Vai trò các thuốc trong phác đồ PBMT

Trong bối cảnh *H. pylori* đề kháng kháng sinh đang ngày càng gia tăng, phác đồ PBMT có một số tiện lợi do các thành tố sau đây mang lại [158].

Muối bismuth là chất có tác động tại chỗ, ngắn hạn, có tác dụng sát khuẩn hơn là kháng sinh và chưa ghi nhận chủng *H. pylori* đề kháng với bismuth. Kháng sinh tetracycline hiếm khi bị *H. pylori* đề kháng là vì để chủng *H. pylori* đạt được đề kháng mức độ cao với TET cần phải có đủ ba điểm đột biến liên tiếp trên gen, tạo nên do sự thay thế AGA thành TTC từ vị trí 926 đến 928. Với thành tố thứ ba là kháng sinh metronidazole, mặc dù *H. pylori* đạt mức đề kháng cao với MTZ trong phòng xét nghiệm, tuy nhiên ảnh hưởng lâm sàng của nó chỉ giới hạn và có thể vượt qua được bằng cách tăng liều MTZ và kéo dài thời gian điều trị [158]. Thành tố cuối cùng là ức chế bơm proton, thuốc có vai trò quan trọng trong các phác đồ tiệt trừ *H. pylori*, trong đó có phác đồ PBMT, là do PPI tạo ra môi trường pH cao trong lòng dạ dày, làm bất lợi cho vi khuẩn tồn tại và phát triển; PPI cũng tác động diệt khuẩn trực tiếp lên *H. pylori* và đồng thời cũng làm tăng hiệu lực kháng sinh [178].

Các thuốc trong phác đồ PBMT còn có tác dụng hiệp đồng trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*: bismuth có tác dụng hiệp đồng với các kháng sinh [210]; PPI làm tăng hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của ba thuốc còn lại trong phác đồ [82].

- Vai trò phác đồ PBMT trong bối cảnh *H. pylori* gia tăng đề kháng kháng sinh

Helicobacter pylori đề kháng với CLR và LVX đang ngày càng gia tăng trên nhiều nước trên thế giới [202] đã làm giảm hiệu quả tiệt trừ rõ rệt của các phác đồ dựa vào các kháng sinh này [60],[83], vì vậy phác đồ ba thuốc có CLR không còn được khuyến cáo dùng để điều trị lần đầu theo kinh nghiệm trừ khi tỷ lệ đề kháng của *H. pylori* với CLR trong khu vực còn thấp dưới 15% [147] và một số nước đã không còn dùng phác đồ ba thuốc có LVX để điều trị kinh nghiệm lần hai [158].

Trong bối cảnh đó, vai trò của phác đồ PBMT càng nổi bật nhờ hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* cao đã được chứng tỏ qua nhiều nghiên cứu. Tác giả Malfertheiner P và cs cho thấy hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* lần đầu của phác đồ PBMT đạt tỷ lệ cao hơn phác đồ OAC (gồm omeprazole, amoxicillin và clarithromycin), theo ITT là 80% so với 55%, p<0,0001; theo PP là 93% so với 70% (p<0,0001) [146]. Hơn nữa, Malfertheiner đã ghi nhận hiệu quả của phác đồ PBMT trên bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với MTZ, CLR và kháng kép với CLR-MTZ: tỷ lệ tiệt trừ theo PP của phác đồ PBMT đạt cao hơn so với phác đồ OAC ở các nhóm nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng. Ở nhóm đề kháng MTZ, phác đồ PBMT tiệt trừ đạt 91% so với phác đồ OAC chỉ đạt 68%; ở nhóm đề kháng CLR, phác đồ PBMT đạt 91% so với phác đồ OAC chỉ đạt 8%; và ở nhóm đề kháng kép với CLR-MTZ, phác đồ PBMT đạt 92% so với phác đồ OAC chỉ đạt 20% [146]. Nhưng việc đánh giá hiệu quả của phác đồ PBMT có bị ảnh hưởng bởi đề kháng LVX và đề kháng kép với CLR-LVX hay không, thì chúng tôi chưa tìm thấy y văn nào ghi nhận.

1.3.3.3. Hiệu quả tiệt trừ Helicobacter pylori của phác đồ PBMT

- Hiệu quả phác đồ ở bệnh nhân điều trị lần đầu

Hiệu quả của phác đồ PBMT khi điều trị lần đầu đạt tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* là 97,8% đã được chứng minh bởi Tytgat G.N.J. qua 8 nghiên cứu, trên 471 bệnh nhân được điều trị 1 tuần [206].

Nghiên cứu của Laine L và cs (2003) cho thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT 10 ngày cao hơn phác đồ OAC ở bệnh nhân điều trị lần đầu, theo ITT là 87,7 so

với 83,2%, theo PP là 92,5 so với 87,1%, tương ứng, tuy chưa có ý nghĩa thống kê, nhưng khác với phác đồ OAC, phác đồ PBMT đã vượt qua được đề kháng MTZ [133].

- Hiệu quả của phác đồ ở bệnh nhân sau thất bại lần đầu

Nghiên cứu đa trung tâm của Delchier JC và cs (2014) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ PBMT trên nhóm bệnh nhân đã thất bại lần đầu với omeprazole, AMX, CLR cho thấy đạt tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* 93,2% (ITT) và 94,7% (PP) [70].

Trần Thiện Trung dùng phác đồ EBMT điều trị cho bệnh nhân sau thất bại lần đầu đạt tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* cao 93,3% (ITT) và 95,7% (PP) [23].

- Hiệu quả của phác đồ ở bệnh nhân đã thất bại từ 2 lần trở lên

Khi sử dụng làm phác đồ lần 3, sau khi thất bại với cả phác đồ ba thuốc có CLR và phác đồ ba thuốc có LVX, Gisbert và cs (2014) ghi nhận phác đồ PBMT vẫn còn tác dụng khá tốt, đạt tỷ lệ tiệt trừ 67% theo PP và 65% theo ITT [92].

- Hiệu quả của phác đồ theo liệu trình điều trị

Khi so sánh các liệu trình tiệt trừ *H. pylori* 7 ngày với 10 ngày hoặc 14 ngày: phân tích tổng hợp của Fischbach và cs cho thấy phác đồ gồm kháng tiết, bismuth, MTZ và TET liệu trình 7 ngày đạt kết quả thấp hơn 6% so với liệu trình 10-14 ngày, p<0,0001; khi kháng tiết được dùng là omeprazole thì tỷ lệ tiệt trừ của phác đồ này đạt >85% trên chủng đề kháng MTZ; đạt 90-100% trên chủng đề kháng CLR; trong khi phác đồ ba thuốc OAC đạt kết quả tiệt trừ rất thấp, chỉ 25-61%, p<0,001 [82].

1.3.4. Yếu tố liên quan đến kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

1.3.4.1. Yếu tố liên quan đến hiệu quả tiệt trừ H. pylori của các phác đồ điều trị

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ của các phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* bao gồm các yếu tố liên quan đến bệnh nhân (vật chủ), liên quan đến chủng vi khuẩn mà bệnh nhân nhiễm [62],[110] và tác động của nhà lâm sàng lên người bệnh [110],[169] như: sự tuân thủ điều trị của người bệnh, bệnh dạ dày có loét hay không, hút thuốc, sự khác biệt về enzyme chuyển hóa thuốc CYP2C19, vi khuẩn đề kháng kháng sinh [209]; tải lượng vi khuẩn trong dạ dày [132] và nhiễm chủng cagA dương hay âm [197], trong đó sự tuân thủ của người bệnh và vi khuẩn đề kháng kháng sinh là hai yếu tố chính [132].

Yếu tố tuân thủ dùng thuốc đóng vai trò quan trọng trong tiệt trừ *H. pylori*, khi Graham DY nghiên cứu với phác đồ ba thuốc gồm MTZ, TET và bismuth nhận thấy: nhóm bệnh nhân dùng <60% thuốc chỉ đạt tỷ lệ tiệt trừ 69%, trong khi dùng >60% đạt tỷ lệ tiệt trừ cao 96% [99]. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân không loét thấp hơn có loét [90]. Hút thuốc có làm giảm hiệu quả của phác đồ ba thuốc có CLR và AMX nhưng lại không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của các phác đồ ba thuốc có CLR và tinidazole [165].

1.3.4.2. Yếu tố liên quan hiệu quả tiệt trừ H. pylori của phác đồ có chứa bismuth

Graham và cs qua nghiên cứu hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ ba thuốc có bismuth, rút ra kết luận: chỉ có "tuân thủ kém" là yếu tố tiên lượng điều trị thất bại, p<0,001; trong khi yếu tố tuổi và kiểu bệnh dạ dày tá tràng không đủ tiêu chuẩn để đưa vào mô hình phân tích tiên lượng [99].

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.4.1. Nghiên cứu *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin và levofloxacin

1.4.1.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Một số tác giả nghiên cứu *H. pylori* đề kháng kháng sinh, trong đó có CLR, LVX và đánh giá các yếu tố liên quan.

Vilaichone và cs (2013) tiến hành sinh thiết 2 mẫu mô ở hang vị để nuôi cấy và làm kháng sinh đồ bằng Etest cho 619 bệnh nhân có triệu chứng khó tiêu để khảo sát *H. pylori* đề kháng kháng sinh trên toàn quốc ở Thái Lan, cho thấy có 50,3% chủng đề kháng kháng sinh, trong đó tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với AMX là 5,2%, TET 1,7%, CLR 3,7%, MTZ 36%, LVX 7,2% và đề kháng đa kháng sinh chiếm 4,2%. Đề kháng CLR ở nhóm bệnh nhân ≥40 tuổi cao hơn so với nhóm <40 tuổi, p=0,04 [214].

Nghiên cứu *H. pylori* đề kháng kháng sinh bằng Etest của Teh X và cs (Malaysia, 2014) trên 102 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ, cho thấy tỷ lệ đề kháng với CLR và LVX đều là 6,8% [201].

Shiota và cs (Hoa Kỳ, 2015) nghiên cứu kháng sinh đồ bằng Etest trên 656 bệnh nhân từ năm 2009-2013, cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với LVX, MTZ, CLR, TET và AMX tương ứng là: 31,3-20,3-16,4-0,8 và 0%. Tác giả cũng ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa tiền sử điều trị tiệt trừ liên quan với đề kháng CLR và tiền sử dùng FLQ liên quan với đề kháng LVX [192].

1.4.1.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam

Số lượng nghiên cứu kháng sinh đồ bằng Etest với vi khuẩn *H. pylori* trong nước trong thời gian gần đây còn ít, chỉ có của Phan Trung Nam ở Trường đại học Y Dược Huế [18] và Trần Thanh Bình ở Bệnh viện Chợ Rẫy [40].

Trần Thanh Bình và cs tiến hành nghiên cứu bằng Etest đánh giá *H. pylori* đề kháng kháng sinh nguyên phát trên 103 bệnh nhân ở 2 nơi Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh, vào năm 2008 và công bố vào năm 2013, cho thấy tỷ lệ đề kháng CLR, LVX, AMX, TET, MTZ lần lượt là 33,0-18,4-0,0-5,8 và 69,9% [40].

Phan Trung Nam (2013) dùng Etest lần đầu tiên tại Việt Nam để khảo sát *H. pylori* đề kháng kháng sinh trên 56 chủng *H. pylori* ở miền Trung cho thấy tỷ lệ đề kháng với AMX, CLR, LVX và MTZ chung: 1,8-42,9-44,6 và 67,9; đề kháng nguyên phát: 0,0-30,2-39,5 và 67,4%; đề kháng thứ phát: 7,7-84,6-61,5 và 69,2%, tương ứng. Tác giả ghi nhận đề kháng thứ phát với CLR, LVX cao hơn nguyên phát; đề kháng LVX ở nữ cao hơn ở nam, có ý nghĩa, $p<0,05$ [18].

Với vai trò quan trọng của CLR và LVX trong các phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori*, với tính hiệu quả và chính xác của Etest trong đánh giá *H. pylori* đề kháng kháng sinh, trong khi cho đến nay trong nước chỉ có tác giả Phan Trung Nam nghiên cứu bằng Etest với số mẫu nhỏ, điều này chứng tỏ cần có các nghiên cứu lớn áp dụng Etest để làm kháng sinh đồ tối thiểu [157], góp phần phác họa nên bản đồ dịch tễ *H. pylori* đề kháng kháng sinh tại Việt Nam.

1.4.2. Nghiên cứu điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* bằng phác đồ PBMT

1.4.2.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Trên thế giới, một số nghiên cứu đã chứng tỏ phác đồ PBMT có hiệu quả và dung nạp tốt trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*.

Malfertheiner và cs (2011) nghiên cứu 440 bệnh nhân được điều trị lần đầu, ở 7 nước Châu Âu, so sánh hiệu quả phác đồ PBMT 10 ngày với phác đồ ba thuốc OAC 7 ngày, nhận thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm PBMT cao hơn nhóm OAC cả khi phân tích theo ITT (80,0% so với 55,0%) và PP (93,0% so với 70,0%). Hiệu

quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT không phụ thuộc vào *H. pylori* đề kháng CLR và MTZ [146].

Gisbert và cs (2014) điều trị tiệt trừ *H. pylori* lần 3 cho 200 bệnh nhân đã thất bại 2 lần với hai phác đồ ba thuốc có CLR và phác đồ ba thuốc có LVX, bằng phác đồ PBMT trong 7, 10 và 14 ngày, với PPI (liều chuẩn 2 lần/ngày), bismuth subcitrate (120 mg 4 lần/ngày hoặc 240 mg 2 lần/ngày), tetracycline (từ 250 mg 3 lần/ngày đến 500 mg 4 lần/ngày) và metronidazole (từ 250 mg 3 lần/ngày đến 500 mg 4 lần/ngày). Với đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu này có tuổi trung bình là 50, giới nữ chiếm 55%, rối loạn khó tiêu không loét chiếm 80% và bệnh nhân hoàn thành thiết kế nghiên cứu đạt 97%, tác giả đạt tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT là 65% và theo PP là 67%. Tác dụng phụ gặp ở 22% bệnh nhân, trong đó thường gặp nôn ói 12%, đau bụng 11%, vị kim loại ở lưỡi 8,5% và tiêu chảy 8% [92].

Tuy nhiên, không phải nghiên cứu nào dùng PBMT cũng cho hiệu quả tốt. Cùng tác giả Gisbert (2008), nhưng khi sử dụng phác đồ PBMT với liệu trình 7 ngày, gồm omeprazole 20 mg x 2 lần/ngày, bismuth subcitrate 120 mg x 4 lần/ngày, tetracycline 0,5 g x 4 lần/ngày và metronidazole 0,25 g x 4 lần/ngày, để điều trị *H. pylori* cho bệnh nhân đã thất bại với phác đồ ba thuốc chuẩn chỉ đạt tỷ lệ tiệt trừ 55% [91].

1.4.2.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam

Trong nước, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào đề cập hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT 10 ngày khi điều trị lần đầu cho bệnh nhân VDDM.

Với bệnh nhân sau điều trị thất bại lần đầu, Trần Thiện Trung (2009) so sánh kết quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT 14 ngày trên 26 bệnh nhân với phác đồ gồm esomeprazole, AMX và LVX (EAL) 10 ngày trên 19 bệnh nhân, cho thấy hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* theo ITT của phác đồ EBMT là 93,3% cao hơn của phác đồ EAL là 57,9% và theo PP của phác đồ EBMT là 95,7% cao hơn của phác đồ EAL là 58,8%, đều có ý nghĩa, với $p<0,05$ [23].

Do chưa có công trình nào nghiên cứu về hiệu quả phác đồ PBMT khi chỉ định lần đầu và do chỉ có một nghiên cứu trên đây được tiến hành ở bệnh nhân điều trị lần 2, nhưng với số lượng bệnh nhân còn ít nên việc đánh giá hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* và các vấn đề liên quan đến điều trị của phác đồ PBMT còn khiêm tốn, vì vậy cần có một nghiên cứu đánh giá toàn diện về hiệu quả của phác đồ này ở nước ta.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi nghiên cứu tình hình *H. pylori* đề kháng CLR, LVX bằng Etest và hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày trên các bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh, từ tháng 3/2014 đến tháng 01/2016 tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai.

2.1.1. Đối tượng bệnh nhân nghiên cứu

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân có triệu chứng tiêu hoá trên, ≥ 16 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Chẩn đoán viêm dạ dày mạn dựa vào:

+ Lâm sàng: bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên như đau bụng hoặc nóng rát thượng vị, đầy bụng, chướng hơi, ợ hơi, ợ chua, mau no, chán ăn, buồn nôn và nôn ói [16].

+ Nội soi: bệnh nhân có tổn thương viêm dạ dày đơn thuần.

+ Mô bệnh học: có chẩn đoán viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học.

- Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* khi bệnh nhân có ít nhất hai xét nghiệm (+)[223]:

+ Xét nghiệm 1: CLO test (+) ở tất cả các bệnh nhân

+ Xét nghiệm 2: có thêm ít nhất một trong ba xét nghiệm sau xác định *H. pylori* dương tính, gồm mô bệnh học ở hang vị, mô bệnh học ở thân vị, nuôi cấy *H. pylori*.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân dùng kháng sinh hoặc bismuth trong vòng 4 tuần [61]; dùng thuốc kháng thụ thể H2 hoặc PPI trong vòng 2 tuần trước đó [61],[147]. Bệnh nhân đang điều trị các bệnh lý: tim mạch, hô hấp, gan, thận, bệnh ác tính hoặc có bệnh rối loạn đông cầm máu trước đó. Bệnh nhân đang có thai hoặc cho con bú.

- Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật ở thực quản, dạ dày, tá tràng.

- Bệnh nhân có chống chỉ định nội soi thực quản - dạ dày - tá tràng.

- Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu <100.000/mm^3 trong máu ngoại vi [185], xét nghiệm mô học có tế bào loạn sản mức độ cao hoặc có tế bào ung thư [135],[188].

- Bệnh nhân có xét nghiệm CLO test (-) ở phòng nội soi.

- Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu điều trị khi:

+ Có giá trị định lượng men alanine aminotransferase (ALT) trong máu cao ≥2 lần giới hạn trên bình thường.

+ Có tiền sử dị ứng hoặc có chống chỉ định với các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu hoặc đã nhận thuốc nhưng sau đó hoàn toàn không có thông tin về việc dùng thuốc vì mất liên hệ.

2.1.2. Mẫu mô sinh thiết niêm mạc dạ dày

Mẫu mô sinh thiết niêm mạc dạ dày ở hang vị và thân vị của các bệnh nhân có triệu chứng trên lâm sàng, viêm dạ dày đơn thuần trên nội soi và CLO test (+) được làm các xét nghiệm nuôi cấy *H. pylori* và mô bệnh học.

2.1.3. Vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Các chủng *H. pylori* nuôi cấy, phân lập được từ mô sinh thiết dạ dày sẽ được cấy lại để làm kháng sinh đồ bằng phương pháp Etest với kháng sinh CLR và LVX.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Dùng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang để khảo sát *H. pylori* đề kháng kháng sinh bằng Etest và nghiên cứu tiến cứu, mở, can thiệp điều trị, không nhóm chứng, có theo dõi dọc để đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ EBMT (Sơ đồ 2.1).

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu

2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Mục tiêu xác định tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn: do nghiên cứu của Nguyễn Đức Toàn và Tạ Long năm 2012 [22] cho thấy tỷ lệ này là 41,5%, nên

$n_1 = (\frac{1,96}{d})^2 p(1-p)$, với p=41,5%, d=0,08, tính n_1=145,7 (#146 bệnh nhân).

- Mục tiêu xác định tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn: đến năm 2012 do chưa có công bố nào về tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX tại Việt Nam, chúng tôi lấy p=50%, thì

$n_2 = (\frac{1,96}{d})^2 p(1-p)$, với d=0,08, tính n_2=150,1 (# 151 bệnh nhân).

Do tỷ lệ cấy *H. pylori* thành công 86,7% [11], kết hợp 2 mục tiêu chúng tôi cần khảo sát trên 174,2 bệnh nhân (#175 bệnh nhân) trong nghiên cứu đề kháng kháng sinh.

- Mục tiêu xác định tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công của phác đồ EBMT: dựa vào tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ OBMT (Omeprazol + Bismuth + Metronidazole + Tetracycline) phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP) của Malfertheiner là 93% [146], chúng tôi lấy p=90%, nên nghiên cứu điều trị cần tiến hành trên n_3 bệnh nhân, với công thức:

$n_3 = (\frac{1,96}{d})^2 p(1-p)$, với d=0,08, tính n_3=54,1 (#55 bệnh nhân).

- Do tỷ lệ mất mẫu khi phân tích theo PP của Malfertheiner là 18,3% [146] và của Trần Thiện Trung là 11,6% [23], chúng tôi lấy trung bình là 15,0%, nên cần nghiên cứu trên 64,7 bệnh nhân (# lấy tròn 65 bệnh nhân). Kết hợp các cỡ mẫu từ các mục tiêu, chúng tôi chọn cỡ mẫu lớn nhất là 176 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu.

2.2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu lần lượt được đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

2.2.3.1. Biến số lâm sàng

Các biến số bao gồm: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, các triệu chứng tiêu hóa trên, hút thuốc lá, tiền sử nhiễm *H. pylori*, số lần điều trị tiệt trừ *H. pylori*, số liều thuốc đã dùng, tác dụng phụ khi dùng thuốc điều trị trong nghiên cứu (Bảng 2.1).

2.2.3.2. Biến số cận lâm sàng

- Biến số mô bệnh học viêm dạ dày mạn

Loại tổn thương: viêm mạn, viêm mạn hoạt động, viêm teo, dị sản ruột, loạn sản và hiện diện *H. pylori*.

Mức độ tổn thương: mức độ viêm mạn hoạt động và viêm teo gồm nhẹ - vừa - nặng; mật độ *H. pylori* gồm ít - vừa - nhiều.

Bảng 2.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Biến số - Chỉ số	Định nghĩa - Cách đo	Giá trị	Loại biến
Tuổi	Năm nghiên cứu- năm sinh	Năm	Định lượng, liên tục
Giới	Thủ tục hành chính	Nam, Nữ	Định tính, nhị phân
Thời gian mắc bệnh	Hỏi	Tháng	Định lượng, liên tục
Triệu chứng lâm sàng	Hỏi- chủ quan bệnh nhân	Có/ Không	Định tính, nhị phân
Hút thuốc lá	Hỏi	Có/ Không	Định tính, nhị phân
Tiền sử điều trị *H. pylori*	Hỏi, toa thuốc	Có/ Không	Định tính, nhị phân
Số lần điều trị	Hỏi, toa thuốc	Lần: 0,1,2,3, …	Định tính, thứ tự
Mô học loại tổn thương	Kính hiển vi	Có/ Không	Định tính, nhị phân
Mô học mức độ tổn thương	Kính hiển vi	Nhẹ - Vừa - Nặng	Định tính, Thứ tự
Cấy định danh *H. pylori*	Định danh: nhuộm Gr + các enzyme	Thành công/ Thất bại	Định tính, nhị phân
Kết quả kháng sinh đồ	Etest trên đĩa thạch MH-HBA	Thành công/ Thất bại	Định tính, nhị phân
MIC	Etest trên đĩa thạch MH-HBA	µg/ml	Định lượng, không liên tục
Số liều thuốc đã dùng	Đếm số viên thuốc đã dùng/ thuốc được cấp	%	Định lượng
Tác dụng phụ	Hỏi	Có/ Không	Định tính, nhị phân
Mức độ tác dụng phụ	Hỏi	Nhẹ -Vừa - Nặng - Rất nặng	Định tính, Thứ tự
CLO test	Pylori-test	Dương tính/ Âm tính	Định tính, nhị phân

- Biến số xét nghiệm vi sinh *Helicobacter pylori*

Kết quả cấy *H. pylori*, kết quả kháng sinh đồ bằng Etest và giá trị MIC.

MIC của kháng sinh CLR và LVX: là nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế được sự phát triển của chủng *H. pylori*, đơn vị tính µg/ml, có thang đo khoảng.

- Biến số xét nghiệm urease nhanh tại phòng nội soi

Kết quả xét nghiệm CLO test của mẫu mô sinh thiết niêm mạc hang vị: dương tính hay âm tính trong vòng 1 giờ tại phòng nội soi.

2.2.4. Phương tiện, vật liệu và sinh phẩm nghiên cứu

2.2.4.1. Phương tiện nghiên cứu

- Máy nội soi Olympus Exera II CV-180, ống soi mềm Olympus GIF-Q150 dùng để nội soi tiêu hóa trên (Phụ lục 3).

- Dùng kìm sinh thiết Olympus FB-25K-1 để sinh thiết mẫu mô dạ dày.

- Máy xử lý mô tự động STP 120 (Tây Ban Nha), máy cắt lát mô sinh thiết Microm HM 340E (Thermo Scientific).

- Kính hiển vi Nikon Eclip E200 với vật kính 10x, 40x và 100x (Phụ lục 3).

- Tủ ủ ấm chuyên dụng duy trì nhiệt độ 35-37^{0}C.

- Tủ an toàn sinh học cấp II.

2.2.4.2. Vật liệu, sinh phẩm nghiên cứu

- Vật liệu bảo quản mẫu sinh thiết và thử CLO test

+ 1 bảng nhựa Pylori-test chứa gel để thử CLO test (của công ty Nam Khoa).

+ 1 kim vô trùng.

+ 1 lọ vô trùng đựng 0,2 ml dung dịch NaCl 0,9%, dùng bảo quản mẫu mô để nuôi cấy *H. pylori* [211].

+ 2 lọ vô trùng đựng 5 ml dung dịch Formol 10% (Phụ lục 3), dùng bảo quản các mẫu sinh thiết để xét nghiệm mô bệnh học [136].

- Vật liệu nuôi cấy chủng *Helicobacter pylori* từ mẫu sinh thiết

+ 1 chày và 1 eppendorf dung tích 2 ml: dùng để nghiền mô sinh thiết (của công ty Nam Khoa).

+ Que cấy, pipette, đèn cồn, quẹt lửa, nhíp, cồn 90^0, ống nghiệm chứa sẵn 5 ml dung dịch NaCl 0,9% vô trùng.

+ 1 đĩa môi trường Pylori-agar, đường kính 90mm, có kháng sinh chọn lọc để nuôi cấy *H. pylori* (của bioMérieux).

+ Túi nylon chuyên dụng có clipseal (khoá), chứa được 2 đĩa thạch (90mm).

+ Túi Genbag tạo môi trường vi ái khí (bioMérieux).

+ Dụng cụ bảo hộ để thực hiện thao tác vi sinh trong tủ an toàn sinh học cấp II.

- Vật liệu định danh và làm kháng sinh đồ chủng *Helicobacter pylori*

+ Que cấy, tăm bông, pipette, đèn cồn, quẹt lửa, lam kính, nhíp, cồn 90^0, ống nghiệm chứa sẵn 5 ml dung dịch nước muối sinh lý vô trùng.

+ Hóa chất nhuộm Gram, bảng nhựa Pylori-test để thử enzyme urease, dung dịch Hydrogen peroxyde (H_2O_2) 3% để thử enzyme catalase và giấy N,N,N,N-tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride 1% để thử enzyme oxydase.

+ Ống nghiệm chứa độ đục chuẩn McFarland 3.

+ 2 đĩa Muller-Hilton HBA, đường kính 90mm, có máu ngựa 7%, để cấy chuyển *H. pylori* và làm kháng sinh đồ (công ty Nam Khoa).

+ 2 thanh Etest làm kháng sinh đồ cho mỗi chủng *H. pylori*: 1 thanh Etest với clarithromycin, có giá trị MIC từ 0,016-256 µg/ml; 1 thanh Etest với levofloxacin, có giá trị MIC từ 0,002-32 µg/ml (bioMérieux).

+ Hộp Jar thể tích 2,5 L đựng được 10 đĩa thạch đường kính 90 mm hoặc túi nylon chuyên dụng có khoá đựng được 2 đĩa thạch đường kính 90 mm.

+ Túi Genbag và Genbox tạo môi trường vi ái khí cho túi và hộp chuyên dụng, tương ứng (bioMérieux).

+ Eppendorf có BHI và 10% glycerol để lưu chủng *H. pylori* [136].

- Vật liệu làm tiêu bản mô sinh thiết

+ Cassette, parafin, các dung dịch xử lý mô, lam kính.

+ Các dung dịch nhuộm Hematoxylin-Eosin và Giemsa.

- Các thuốc điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* trong phác đồ EBMT

+ Esomeprazole: biệt dược Nexium, dạng viên nang, hàm lượng 40 mg (AstraZeneca, Thụy Điển).

+ Bismuth subcitrate: biệt dược Ducas, dạng viên nén, hàm lượng 120 mg bismuth (Kyung dong pharm Co, Ltd. Hàn Quốc).

+ Metronidazole: biệt dược Flagyl, dạng viên nén, hàm lượng 250 mg (Sanofi - Aventis, Việt Nam).

+ Tetracycline: dạng viên nang, hàm lượng 500 mg (Mekophar, Việt Nam).

2.2.5. Các quy trình kỹ thuật trong nghiên cứu

2.2.5.1. Kỹ thuật nội soi, lấy mẫu sinh thiết và xét nghiệm CLO test

- Chuẩn bị thiết bị nội soi, phương tiện và bệnh nhân:

Quy trình chuẩn bị nội soi được tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế [5], của các tác giả Cotton [66] và Wall [216].

Chuẩn bị hệ thống máy nội soi: máy Olympus Exera II CV-180, ống soi mềm GIF-Q150, cửa sổ thẳng, được xử lý tiệt trùng tại chỗ, theo đúng quy trình, sau khi kết thúc cuộc soi cho từng bệnh nhân. Kiềm sinh thiết kẹp FB-25-K-1, đường kính mở 2,4 mm, mỗi kiềm chỉ dùng cho một bệnh nhân, sau đó xử lý tiệt trùng để dùng lại (Phụ lục 3).

Chuẩn bị thuốc và các phương tiện liên quan:

+ Ống ngáng miệng, bảng nhựa Pylori-test, các lọ đựng bệnh phẩm sinh thiết (Phụ lục 3).

+ Nước cất để bơm rửa, bơm tiêm 20 ml, găng, gạc.

+ Lọ simethicon 15 ml chứa 1 g simethicon, được pha sẵn thành dung dịch 0,4%, để cho bệnh nhân uống nhằm làm sạch bọt trong lòng dạ dày.

+ Lọ lidocain 10% dạng xịt để gây tê hầu họng, tube xylocain 2% dạng gel bôi vào đầu ống soi.

Chuẩn bị bệnh nhân:

+ Bệnh nhân cần nhịn ăn trước nội soi tối thiểu 6-8 giờ, có thể uống được chất lỏng trong suốt. Người bệnh được giải thích kỹ về lợi ích và nguy cơ của thủ thuật, hiểu và đồng ý nội soi tiêu hóa trên.

+ Bệnh nhân được yêu cầu tháo răng giả, được cho uống 60 mg simethicon [8] (15 ml dung dịch simethicon 0,4%) trước khi soi 10-30 phút [37], sau đó được xịt 2 nhát lidocain 10% vào vùng hầu họng trước khi soi 5 phút [12].

- Thực hiện nội soi thực quản-dạ dày-tá tràng:

Quy trình kỹ thuật nội soi được tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế [5], của các tác giả Cotton [66] và Wall [216].

Chuẩn bị bệnh nhân ngay trước khi nội soi:

+ Kiểm tra đúng họ tên, tuổi, giới tính, địa chỉ của người bệnh.

+ Bệnh nhân được yêu cầu nằm nghiêng trái, chân trái duỗi, chân phải co, đầu hơi cao và cúi nhẹ.

+ Đặt ống ngáng miệng vào giữa 2 cung răng và yêu cầu bệnh nhân ngậm chặt. Điều dưỡng phụ đứng ở phía sau ngang đầu bệnh nhân để giúp việc giữ ngáng miệng và điều chỉnh tư thế đầu, tay của bệnh nhân.

+ Động viên bệnh nhân nằm thỏa mái, thở đều.

+ Tiến hành nội soi và lấy mẫu bệnh phẩm tại khoa Thăm dò chức năng. Người tiến hành nội soi và lấy mẫu là nghiên cứu viên và bác sĩ khoa Thăm dò chức năng.

Tiến hành thao tác nội soi:

+ Kiểm tra hệ thống nội soi vận hành tốt: nguồn sáng, chức năng bơm, hút.

+ Bôi gel xylocain 2% vào 30 cm đầu ống soi.

+ Thao tác đi vào từ miệng đến thực quản: tay phải giữ đầu ống soi ở mức 20 cm, điều chỉnh máy để đưa đầu ống soi luồn qua ngáng miệng, sau đó luồn ống soi vào miệng và thực quản bằng cách kết hợp động tác nuốt của bệnh nhân và phương pháp điều khiển ống dưới sự quan sát trực tiếp trên màn hình. Ghi nhận vị trí đường Z, hình ảnh niêm mạc thực quản và các bất thường (nếu có).

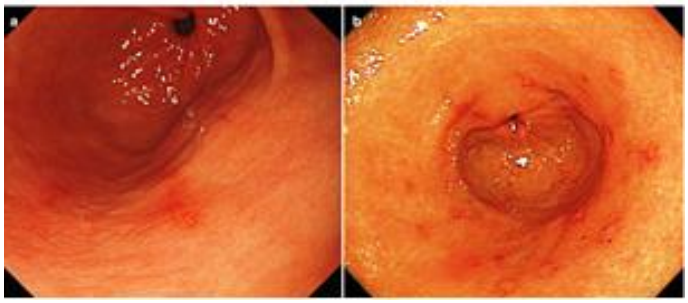
+ Thao tác đi vào trong lòng dạ dày: sau khi qua thực quản, tiếp tục đẩy ống soi luồn qua tâm vị, định hướng thân dạ dày, bơm hơi nhẹ; khi đẩy ống soi tiếp xuống phần giữa và dưới của thân vị, sẽ nhìn thấy hang vị và lỗ môn vị, quan sát tổn thương và chụp hình (Hình 2.1).

+ Thao tác đi qua lỗ môn vị để vào hành tá tràng: điều chỉnh ống soi để đi qua lỗ môn vị và quan sát niêm mạc hành tá tràng ở D1, D2.

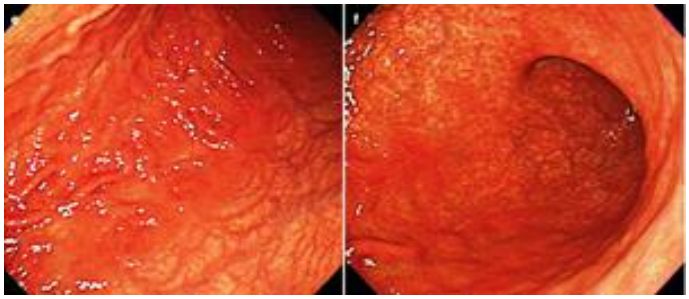
+ Thao tác đi ra ở hành tá tràng: kéo chậm ống soi ra khỏi tá tràng, quan sát thêm gối trên và mặt sau hành tá tràng.

+ Thao tác đi ra và quan sát ở dạ dày: khi rút ống soi ra đến hang vị, bắt đầu động tác quặt ngược ống soi từ từ, kết hợp bơm hơi để quan sát phần ngang, góc và phần đứng bờ cong nhỏ. Sau đó rút chậm ống soi nhưng vẫn giữ tư thế quặt ngược để quan sát đáy vị, tâm vị. Tiếp theo, xoay ống soi 180^0 để quan sát thêm bờ cong lớn và đáy vị. Quan sát tiếp bờ cong lớn, thành sau, thành trước tâm vị, phình vị,

chỗ nối dạ dày - thực quản, bằng cách từ từ trả ống soi về tư thế thẳng, vừa xoay và vừa kéo ống soi ra.



Viêm dạ dày xung huyết ở hang vị



Viêm teo dạ dày ở thân vị

Hình 2.1. Hình ảnh viêm dạ dày được chẩn đoán qua nội soi

(Lee SK, 2014 [138])

+ Sau đó luồn ống soi về hang vị, tiến hành sinh thiết niêm mạc dạ dày để làm các xét nghiệm theo trình tự: CLO test, nuôi cấy và mô bệnh học.

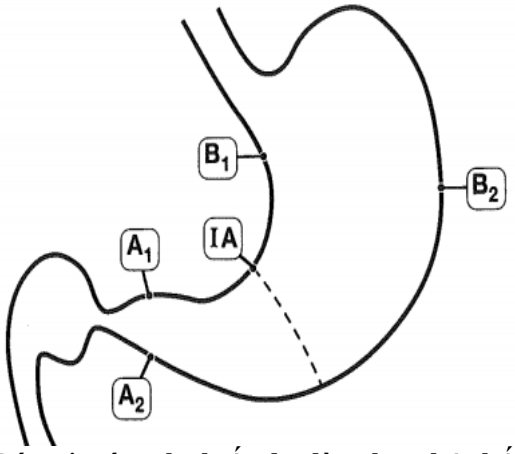
+ Khi sinh thiết xong, cần hút hơi và dịch trong lòng dạ dày trước khi rút khỏi lỗ tâm vị. Tiếp tục vừa kéo ống soi ra vừa quan sát thực quản, hầu họng lần nữa trước khi rút hẳn ống soi ra ngoài [12],[66].

- Thao tác kỹ thuật lấy mẫu sinh thiết qua nội soi:

Sau khi kết thúc nội soi chẩn đoán, người làm thủ thuật tiến hành sinh thiết lấy bệnh phẩm niêm mạc dạ dày để xét nghiệm bằng cách dùng kiềm sinh thiết kẹp [66].

Thao tác: sau khi quan sát bờ cong lớn, thành sau, thành trước tâm vị, phình vị và chỗ nối dạ dày - thực quản xong, sau đó điều chỉnh, luồn ống soi tiến về hang vị và di chuyển để sinh thiết 4 mẫu niêm mạc dạ dày ở các vị trí A1, A2, B1 và B2 theo hướng dẫn của hệ thống Sydney cập nhật [72], như Hình 2.2, theo trình tự:

+ Mẫu mô dạ dày đầu tiên được sinh thiết ở hang vị, cách môn vị 2-3 cm về phía bờ cong lớn (vị trí A2), cho vào giếng gel Pylori-test để xét nghiệm urease nhanh (CLO test).



Hình 2.2. Các vị trí sinh thiết dạ dày theo hệ thống Sydney

Mẫu A1: ở hang vị, phía bờ cong nhỏ; mẫu A2: ở hang vị, phía bờ cong lớn;
Mẫu B1: ở thân vị giữa, phía bờ cong nhỏ; mẫu B2: ở thân vị, phía bờ cong lớn và
Mẫu IA: ở góc bờ cong nhỏ.

(Dixon MF và cs, 1996 [72])

+ Mẫu thứ hai: sinh thiết mô dạ dày ở thân vị giữa, phía bờ cong lớn, cách tâm vị khoảng 8 cm (vị trí B2) cho vào lọ có NaCl 0,9% để nuôi cấy *H. pylori*.

+ Mẫu thứ ba: sinh thiết mô dạ dày ở thân vị, phía bờ cong nhỏ, cách góc bờ cong nhỏ 4 cm (vị trí B1), cho vào lọ chứa Formol có ghi vị trí thân vị, để xét nghiệm mô bệnh học.

+ Mẫu thứ tư: sinh thiết mô dạ dày ở hang vị, phía bờ cong nhỏ, cách lỗ môn vị 2-3 cm (vị trí A1) [72], cho vào lọ chứa Formol còn lại, có ghi vị trí hang vị, để xét nghiệm mô bệnh học.

Do giới hạn về điều kiện nghiên cứu nên chúng tôi chỉ lấy 4 mẫu (không lấy mẫu IA), như hướng dẫn Sydney [72], trong đó một mẫu hang vị và một mẫu thân vị để xét nghiệm mô bệnh học; một mẫu thân vị dùng nuôi cấy; mẫu hang vị còn lại làm CLO test, khi mẫu này có kết quả CLO test (+) thì dùng kim vô trùng lấy mô trong giếng gel này cho gộp chung vào lọ đã lưu sẵn mẫu thân vị để nuôi cấy [97],[222].

Khi đã lấy đủ mẫu sinh thiết, cần kiểm tra lại thân và hang vị, hút hơi và dịch, vừa rút ống soi ra vừa quan sát thực quản, hạ họng thêm lần nữa, trước khi rút hẳn máy ra khỏi bệnh nhân.

Thực hiện tẩy uế, sát khuẩn máy, ống soi và kiềm sinh thiết theo quy định sau khi kết thúc nội soi cho từng bệnh nhân [5].

Bệnh nhân vừa được theo dõi, vừa nghỉ ngơi và chờ xét nghiệm CLO test trong vòng 1 giờ kể từ sau khi kết thúc cuộc soi.

Hai lọ bệnh phẩm mô học được gởi đến Khoa Giải phẫu bệnh trong ngày.

- Thử nghiệm CLO test (test urease nhanh)

Tiến hành: đưa bảng nhựa Pylori-test từ tủ lạnh ra để ở nhiệt độ phòng khoảng 20 phút trước khi tiến hành thử nghiệm. Dùng kim vô trùng lấy mẫu mô dạ dày được sinh thiết đầu tiên ở hang vị (A2), để vùi mẫu mô này ngập trong giếng gel Pylori-test [13].

Đánh giá kết quả CLO test: kết quả được đọc trong vòng 1 giờ, với sự đồng thuận của cả 2 bác sĩ. Kết quả CLO test dương tính khi màu gel trong giếng thử chuyển từ vàng sang hồng cánh sen [13].

Xử lý mẫu thử CLO test:

+ Nếu mẫu thử có kết quả CLO test (-) sau 1 giờ: không nuôi cấy mẫu mô này và bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu.

+ Nếu mẫu thử có kết quả CLO test (+) trong vòng 1 giờ: dùng kim vô trùng lấy mẫu mô trong giếng gel Pylori-test chuyển gộp vào lọ có NaCl 0,9% đã chứa sẵn mẫu mô thân vị (nắp vàng) và đưa ngay đến phòng vi sinh để nuôi cấy [222].

2.2.5.2. Kỹ thuật nuôi cấy, phân lập, định danh Helicobacter pylori

- Kỹ thuật nuôi cấy, phân lập vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Kỹ thuật nuôi cấy *H. pylori* được tiến hành theo quy trình của Blanchard TG và hướng dẫn của hãng bioMérieux [42],[43],[95],[223]. Toàn bộ các thao tác trong quy trình đều được tiến hành trong tủ an toàn sinh học cấp II tại khoa Vi sinh. Kỹ thuật nuôi cấy do nghiên cứu viên và kỹ thuật viên khoa Vi sinh thực hiện.

Chuẩn bị bệnh phẩm: bệnh phẩm là lọ có chứa 2 mẫu mô gộp chung, được sinh thiết từ hang vị và thân vị, bảo quản trong môi trường NaCl 0,9%.

Các bước tiến hành:

+ Lấy đĩa Pylori-agar từ tủ bảo quản lạnh ra và đưa vào buồng thí nghiệm, ở nhiệt độ phòng, khoảng 15-30 phút để giảm độ lạnh của đĩa.

+ Dùng que cấy vớt 2 mẫu mô từ lọ bệnh phẩm và rửa 2 lần trong 2 ống nghiệm thủy tinh có chứa 5 ml NaCl 0,9%.

+ Chuyển mô vào eppendorf.

+ Thêm 100 µl NaCl 0,9% vào eppendorf.

+ Dùng chày vô trùng nghiền nhuyễn 2 mẫu mô, cho đến khi không còn thấy mảnh mô.

+ Dùng pipette hút dịch từ eppendorf và nhỏ hết lên mặt đĩa thạch Pylori-agar, sau đó dùng tăm bông vô trùng ria đều dịch nghiền này lên mặt thạch, theo hướng từ trên xuống dưới, từ phải qua trái và ngược lại; tiếp tục xoay đĩa 90^0 và ria đều thêm lần nữa [43].

+ Đậy nắp đĩa thạch và lật úp đĩa, để phía có nắp đậy đĩa ở dưới.

+ Mở túi nylon chuyên dụng vô trùng ra:

∗ Xếp 2 đĩa nuôi cấy đã được ria dịch nghiền mô sinh thiết vào, nằm úp cùng chiều (nếu chỉ có 1 đĩa cấy thì phải cho thêm vào túi này 1 đĩa trống vô trùng).

∗ Cho 1 túi Genbag microaer vào để tạo môi trường vi ái khí (5% O_2, 10% CO_2, 85% N_2).

∗ Sau đó niêm kín lại bằng khóa đúng vị trí, ghi mã số bệnh nhân, ngày giờ cấy, rồi đưa vào trong tủ ấm 35-37^0C, ủ trong 3-10 ngày.

+ Lưu ý mỗi khi đặt túi đĩa vào tủ ủ phải bảo đảm các đĩa luôn nằm úp. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 10: xem đĩa hằng ngày để phát hiện có khuẩn lạc mọc hay chưa [136].

Đọc kết quả nuôi cấy:

+ Kết quả nuôi cấy *H. pylori* (+): khi khuẩn lạc mọc có các đặc điểm là các khuẩn lạc nhỏ, tròn khoảng 1 mm như đầu đinh ghim, màu xám nhạt, trong suốt, lồi lên khỏi mặt thạch [43],[116], như Hình 2.3.

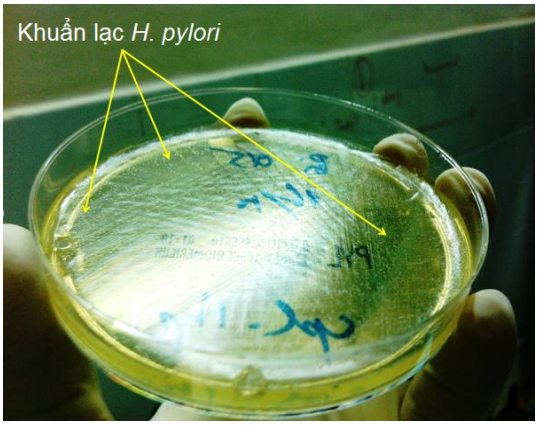
+ Kết quả nuôi cấy *H. pylori* (-): sau 10 ngày nếu không thấy khuẩn lạc mọc trên đĩa thì kết luận không nuôi cấy được vi khuẩn [136].

- Kỹ thuật định danh vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Khuẩn lạc được xác định là *Helicobacter pylori* khi có đủ các đặc tính sau:

+ Có các đặc điểm hình thể khuẩn lạc trên đĩa cấy như phần mô tả ở Hình 2.3.

+ Có hình ảnh vi khuẩn Gram âm khi nhuộm Gram khuẩn lạc: lấy khuẩn lạc đã mọc, cố định lên lam và nhuộm Gram, đọc dưới kính hiển vi quang học với vật kính dầu 100x, sẽ nhìn thấy các vi khuẩn nhỏ, có hình cung hoặc cánh chim hải âu, bắt màu hồng của vi khuẩn Gram âm [43],[116],[136].



Hình 2.3. Đĩa cấy vi khuẩn *Helicobacter pylori* có khuẩn lạc mọc

+ Thử nghiệm urease (+): dùng que cấy lấy khuẩn lạc vùi vào giếng gel Pylori-test, trong vòng vài phút, nếu màu gel Pylori-test chuyển từ vàng sang tím cánh sen, chứng tỏ vi khuẩn có enzyme urease và thử nghiệm urease (+) [43],[136].

+ Thử nghiệm oxydase (+): dùng que cấy lấy khuẩn lạc phết trực tiếp lên mẫu giấy hình vuông nhỏ đã được tẩm N,N,N,N-tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride 1%, sau 1 phút, nếu màu giấy chuyển từ trắng sang hồng và đen, chứng tỏ vi khuẩn có enzyme oxydase và thử nghiệm oxydase (+) [136],[225].

+ Thử nghiệm catalase (+): dùng que cấy phết khuẩn lạc lên lam kính, sau đó nhỏ 1 giọt H_2O_2 3% lên chỗ phết khuẩn lạc, sau 20 giây, nếu xuất hiện bọt khí sủi lên, chứng tỏ vi khuẩn có enzyme catalase và thử nghiệm catalase (+) [136],[225].

2.2.5.3. Kỹ thuật làm kháng sinh đồ với Helicobacter pylori bằng Etest

- Kỹ thuật làm kháng sinh đồ bằng Etest

Thử nghiệm kháng sinh đồ với chủng vi khuẩn *H. pylori* bằng Etest được tiến hành theo quy trình của Hội điều trị hóa chất và kháng sinh Anh quốc, hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất và của Bộ y tế [4],[26],[34],[42],[168]. Các thao tác trong quy trình đều được tiến hành trong tủ an toàn sinh học cấp II tại khoa Vi sinh. Kỹ thuật làm kháng sinh đồ do nghiên cứu viên và kỹ thuật viên khoa Vi sinh thực hiện.

Các bước tiến hành:

+ Chuẩn bị bệnh phẩm: là khuẩn lạc *H. pylori* từ đĩa cấy (+).

+ Lấy đĩa Mueller-Hinton HBA và hộp Etest (Phụ lục 3) từ tủ bảo quản 4^0C ra, để ở nhiệt độ phòng 15 phút, trước khi làm kháng sinh đồ [42].

+ Pha huyền dịch vi khuẩn trực tiếp từ khuẩn lạc: dùng que cấy lấy 3-5 khuẩn lạc *H. pylori* có hình thái giống nhau cho vào ống nghiệm có 2 ml NaCl 0,9% vô trùng [4].

+ Lắc đều ống nghiệm, điều chỉnh hoặc cho thêm vi khuẩn vào ống nghiệm hoặc thêm NaCl 0,9% vào ống nghiệm, để đạt mật độ vi khuẩn tương đương độ đục chuẩn McFarland 3 (khoảng 10^9 CFU/ml) [42],[98]. Huyền dịch vi khuẩn phải được sử dụng trong vòng 15 phút sau khi pha [42].

+ Chuyển huyền dịch vi khuẩn vào đĩa thạch: dùng tăm bông vô trùng nhúng ngập vào dịch trong ống nghiệm trên, sau đó vừa lấy tăm bông ra vừa xoay và ép nhẹ tăm bông vào thành ống nghiệm để loại bớt phần huyền dịch vi khuẩn đã thấm vào đầu tăm bông. Dùng tăm bông này ria đều huyền dịch vi khuẩn lên toàn bộ bề mặt đĩa 3 lần, mỗi lần xoay 60^0, sao cho vi khuẩn được dàn đều trên bề mặt đĩa thạch [4],[42], cuối cùng, dùng tăm bông này quết nhẹ một vòng tròn xung quanh đĩa để giảm bớt độ ẩm. Đặt ngửa đĩa với nắp đĩa hở, chờ cho đến khi mặt thạch khô tự nhiên trong vòng 15-20 phút, rồi mới đặt thanh Etest lên mặt thạch [42].

+ Đặt thanh Etest clarithromycin và levofloxacin lên mặt đĩa thạch:

∗ Kiểm tra chắc chắn mặt đĩa thạch đã khô.

∗ Dùng ngón tay đẩy bật đầu trên thanh Etest ra khỏi bì bảo quản (loại có chứa 1 thanh Etest – Phụ lục 3).

∗ Mỗi đĩa thạch 90 mm chỉ đặt 1 thanh Etest ở giữa đĩa [42].

∗ Dùng nhíp kẹp thanh Etest ở đầu có in mã kháng sinh CH (CLR) hoặc LE (LVX) ở đầu trên, rồi đặt thanh Etest lên giữa mặt đĩa thạch sao cho: mặt có in thang MIC của thanh Etest ngửa lên trên; đặt thanh Etest bắt đầu tiếp xúc với mặt thạch từ phía dưới (nơi có MIC thấp nhất), sau đó hạ dần thanh Etest về phía trên (phía kẹp nhíp), để thanh Etest tiếp xúc hoàn toàn với mặt thạch và tránh tạo bọt khí

giữa thanh Etest với mặt thạch. Nếu có bọt khí to thì dùng nhíp ấn nhẹ lên thanh Etest và đuổi khí từ phía có nồng độ kháng sinh thấp hướng lên phía trên. Không được dịch chuyển thanh Etest khỏi vị trí sau khi đã đặt thanh Etest lên mặt thạch. Đậy nắp đĩa thạch lại và đưa đĩa vào môi trường ủ [4],[42],[218].

+ Ủ đĩa kháng sinh đồ

∗ Dụng cụ ủ: đĩa kháng sinh đồ được đặt trong túi hoặc hộp có môi trường vi ái khí được tạo ra bởi Genbag hoặc Genbox (tỷ lệ O2: 5%, CO2:10%, N2:85%).

∗ Đặt 2 đĩa kháng sinh đồ vào 1 túi nylon cùng với 1 túi Genbag như khi cấy, rồi dùng khóa chuyên dụng kẹp chặt miệng túi ở vạch quy định. Nếu có 10 đĩa kháng sinh đồ thì cho vào hộp nhựa lớn đặc chủng (Genbox jar) cùng với 1 túi Genbox, rồi đậy nắp chặt (Phụ lục 3) [41]. Lưu ý các đĩa kháng sinh đồ luôn luôn được đặt úp trong suốt quá trình ủ [219].

∗ Nhiệt độ ủ: chuyển túi nylon hoặc hộp Genbox jar ở trên vào ủ trong tủ với nhiệt độ 35 ± 2^0C [42]. Đĩa làm kháng sinh đồ cần phải được ủ trong vòng 15 phút sau khi đã đặt thanh Etest [219].

∗ Thời gian ủ: 72 giờ hoặc lâu hơn, có thể từ 3 đến 5 ngày [42].

- Đọc và phân tích kết quả kháng sinh đồ bằng Etest

+ Điều kiện và phương tiện đọc kết quả kháng sinh đồ:

∗ Đĩa kháng sinh đồ đạt yêu cầu khi có *H. pylori* mọc và không bị tạp nhiễm.

∗ Cách đọc: nghiêng đĩa qua lại và dùng đèn chiếu nghiêng hoặc kính lúp để đọc giá trị MIC [42].

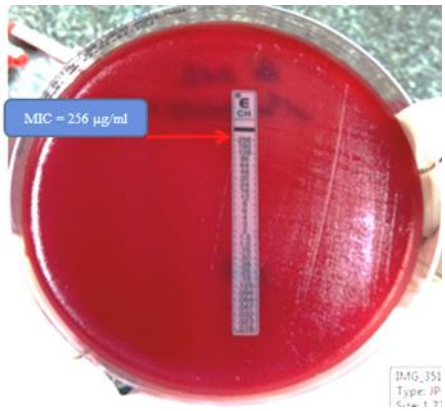
+ Phương pháp đọc giá trị MIC:

Kết quả MIC của một chủng *H. pylori* được thử là giá trị được đo bằng µg/ml. Gía trị MIC được đọc ở điểm ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn, tại nơi giao nhau của vòng elip vô khuẩn với thanh Etest như Hình 2.4. Kết quả MIC được sự đồng thuận giữa 2 kỹ thuật viên vi sinh và nghiên cứu viên.

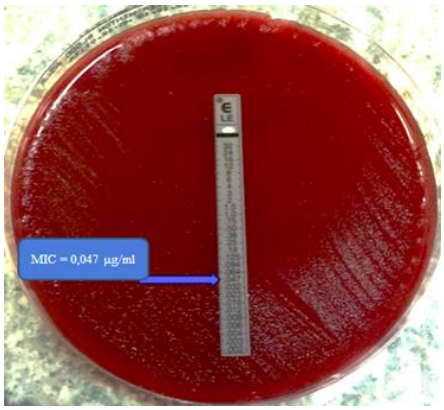
∗ Nếu không có vùng ức chế vi khuẩn: lấy MIC của chủng *H. pylori* là giá trị cao nhất trên thanh Etest.

∗ Nếu có vùng ức chế vi khuẩn nhưng không giao nhau với thanh Etest: lấy MIC của chủng *H. pylori* là giá trị thấp nhất trên thanh Etest.

∗ Nếu giá trị MIC nằm ở giữa hai giá trị đã vạch sẵn trên thanh Etest thì lấy giá trị MIC cao hơn [168].



Etest: chủng *H. pylori* đề kháng CLR, MIC =256 µg/ml.
Bệnh nhân Lê Thị H. MS 233



Etest: chủng *H. pylori* nhạy cảm LVX, MIC =0,047 µg/ml.
Bệnh nhân Nguyễn Thị H. MS 006

Hình 2.4. Đĩa kháng sinh đồ của *Helicobacter pylori* với clarithromycin và levofloxacin bằng Etest

∗ Vì CLR là kháng sinh kiềm khuẩn, thuộc nhóm macrolides nên giá trị MIC được tính 80% của trị số MIC đọc trên thanh Etest.

∗ Do LVX là kháng sinh diệt khuẩn, thuộc nhóm quinolones nên giá trị MIC chính là giá trị đọc được trên thanh Etest (100% của trị số MIC) [42],[218].

+ Phân tích kết quả MIC:

∗ Chủng *H. pylori* đề kháng với CLR khi MIC $\geq$ 1 µg/ml [64],[157].

∗ Chủng *H. pylori* đề kháng với LVX khi MIC > 1 µg/ml [78],[157].

Lưu chủng *H. pylori:* tất cả các chủng đã làm kháng sinh đồ đều được lấy khuẩn lạc cho vào eppendorf có chứa BHI broth và glycerin 30%, ghi mã số và lưu giữ ở tủ nhiệt độ -70^{0}C.

2.2.5.4. Kỹ thuật xử lý mô, nhuộm tiêu bản và đọc kết quả mô bệnh học

- Xử lý mô và nhuộm tiêu bản

+ Cố định mô: 2 mẫu bệnh phẩm mô dạ dày từ thân vị, hang vị được cố định riêng vào 2 lọ formol 10% ngay sau khi sinh thiết, không để bệnh phẩm dính vào thành lọ; ghi rõ thông tin bệnh nhân, vị trí lấy mẫu vào lọ và gởi đến Khoa Giải phẫu bệnh trong ngày [3].

+ Xử lý mô và tạo tiêu bản: tiến hành lấy mẫu mô vùi parafin, đúc khối parafin và dùng máy cắt mảnh bệnh phẩm thành lát mỏng có độ dày 4 µm, sau đó dán mảnh cắt cố định lên tiêu bản [3].

+ Nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin - Eosin để vừa đánh giá tổn thương niêm mạc dạ dày vừa phát hiện vi khuẩn *H. pylori* [72],[80],[134]: nhuộm nhân bằng Hematoxylin và nhuộm bào tương bằng Eosin. Nhân tế bào bắt màu xanh đến xanh đen; bào tương tế bào bắt màu hồng đến đỏ; hồng cầu bắt màu hồng đậm và sợi tạo keo bắt màu hồng nhạt [3].

+ Nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm Giemsa để phát hiện và đánh giá mật độ vi khuẩn *H. pylori* [72],[80],[223]: các vi khuẩn *H. pylori* bắt màu tím đỏ ở khe tuyến, ở vùng chất nhầy trên bề mặt biểu mô phủ dạ dày [3].

- Tiêu bản và phương tiện đọc kết quả

+ Tiêu bản: bệnh phẩm sinh thiết dạ dày của mỗi bệnh nhân được xử lý thành 4 tiêu bản, gồm 2 tiêu bản được nhuộm Hematoxylin - Eosin từ mẫu mô hang vị và thân vị; 2 tiêu bản được nhuộm Giemsa từ mẫu mô hang vị và thân vị.

+ Đọc tiêu bản: bằng kính hiển vi quang học Nikon Eclip E200 (Phụ lục 3), với các mức độ phóng đại 100, 400 và 1000 lần.

+ Đọc tiêu bản nhuộm Giemsa với độ phóng đại 400 và 1000 lần để tìm *H. pylori* và đánh giá mật độ vi khuẩn.

+ Đọc tiêu bản nhuộm Hematoxylin- Eosin, với các độ phóng đại 100, 400 và 1000 lần để đánh giá các tổn thương mô học và tìm vi khuẩn *H. pylori*.

Các kết quả giải phẫu bệnh được đọc tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện đa khoa Thống Nhất, tỉnh Đồng Nai, bởi đồng thuận giữa Bác sĩ Giải phẫu bệnh Cao Hải Nam và Thạc sĩ Giải phẫu bệnh Nguyễn Thanh Hải.

- Tiêu chuẩn đánh giá kết quả mô bệnh học dạ dày

Bao gồm các thông số: viêm mạn, viêm mạn hoạt động, viêm teo, dị sản ruột và *H. pylori* theo hệ thống Sydney như Hình 2.5 [72],[182]. Đánh giá loạn sản và tìm tế bào ung thư theo phân loại Vienna [135],[188].

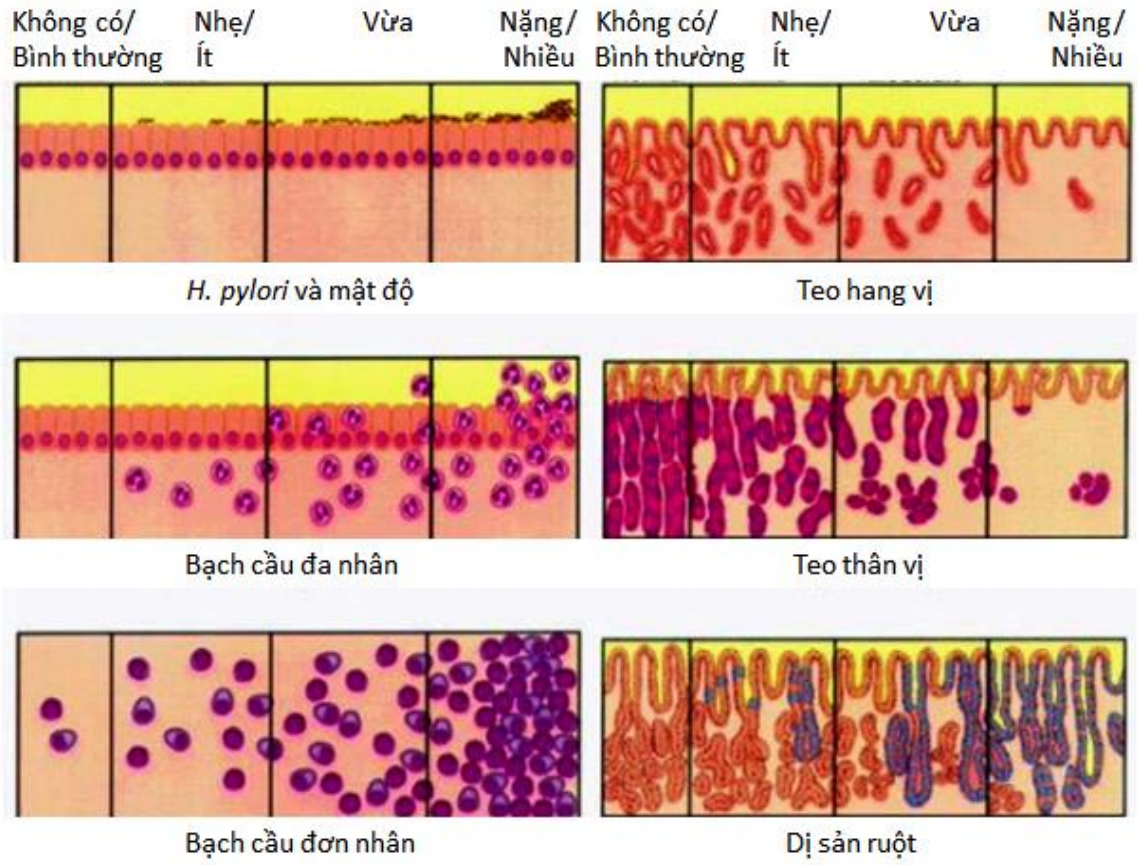
- Viêm mạn: tìm trên tiêu bản xem có tổn thương viêm mạn hay không.

+ Định nghĩa: viêm dạ dày mạn là khi có sự gia tăng số lượng bạch cầu lympho và tương bào trong mô đệm [182].

+ Chúng tôi chỉ đánh giá có viêm mạn hay không có viêm mạn:

∗ Không có tổn thương viêm mạn: khi quan sát mô đệm trên vi trường 40x, hoặc không thấy bạch cầu lympho và tương bào hoặc có thể có bạch cầu đơn nhân nhưng số lượng chỉ từ 2-5 tế bào [72].

∗ Viêm mạn: khi có sự gia tăng số lượng bạch cầu đơn nhân gồm lympho bào và tương bào trong mô đệm [72],[182].



Hình 2.5. Sử dụng thang mô hình trực quan để xếp mức độ các thông số đánh giá viêm dạ dày theo hệ thống Sydney cập nhật

(Dixon MF và cs, 1996 [72])

- Viêm mạn hoạt động: tìm trên tiêu bản xem có thương tổn viêm mạn hoạt động hay không; nếu có viêm mạn hoạt động thì xếp mức độ hoạt động.

+ Định nghĩa: viêm mạn hoạt động là khi có sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân vào lớp biểu mô phủ bề mặt (nhất là cổ tuyến), khe tuyến, mô đệm [72].

+ Xếp mức độ:

∗ Không có viêm mạn hoạt động: không quan sát thấy bạch cầu đa nhân ở lớp tế bào biểu mô bề mặt, ở các khe tuyến và mô đệm.

∗ Viêm mạn hoạt động nhẹ: bạch cầu đa nhân có mặt trong mô đệm, thâm nhiễm đến <1/3 độ sâu các khe tuyến và lớp biểu mô phủ bề mặt.

∗ Viêm mạn hoạt động vừa: bạch cầu đa nhân có mặt trong mô đệm, thâm nhiễm từ 1/3-2/3 độ sâu các khe tuyến và lớp biểu mô phủ bề mặt.

∗ Viêm mạn hoạt động nặng: bạch cầu đa nhân có mặt trong mô đệm, thâm nhiễm đến >2/3 độ sâu các khe tuyến và lớp biểu mô phủ bề mặt [33],[182].

- Viêm teo: tìm trên tiêu bản xem có tổn thương viêm teo hay không (viêm nông), khi có viêm teo thì xếp mức độ viêm teo.

+ Định nghĩa: viêm teo là hiện tượng giảm số lượng tuyến thích hợp ở hang vị hoặc thân vị [182].

+ Xếp mức độ viêm teo như Hình 2.5:

∗ Viêm nông: khi có hiện tượng viêm mạn và số lượng tuyến vẫn còn bình thường.

∗ Viêm teo nhẹ: khi có viêm mạn và số lượng tuyến giảm ít.

∗ Viêm teo vừa: khi có viêm mạn, số lượng tuyến giảm vừa và có dị sản ruột xuất hiện.

∗ Viêm teo nặng: khi có viêm mạn và số lượng tuyến giảm nhiều, chỉ còn một ít tuyến bình thường; dị sản ruột mức độ vừa hoặc lan rộng [182].

- Dị sản ruột

+ Định nghĩa: dị sản ruột là hiện tượng tế bào biểu mô tuyến và cổ nhầy bị thay thế bởi tế bào biểu mô ruột. Đây là loại dị sản thường gặp nhất ở dạ dày.

+ Xếp loại: tùy vào loại tế bào và kiểu chất nhầy được tiết ra, dị sản ruột được chia làm 2 loại:

∗ Dị sản ruột hoàn toàn (kiểu ruột non, hay type I).

∗ Dị sản ruột không hoàn toàn (kiểu ruột già, hay type II và III) [72].

Do điều kiện nghiên cứu, chúng tôi chỉ xét có hay không có dị sản ruột.

- Vi khuẩn *Helicobacter pylori*: tìm trên tiêu bản có hiện diện *H. pylori* hay không; khi có hiện diện *H. pylori* thì xếp mức độ mật độ (Hình 2.5).

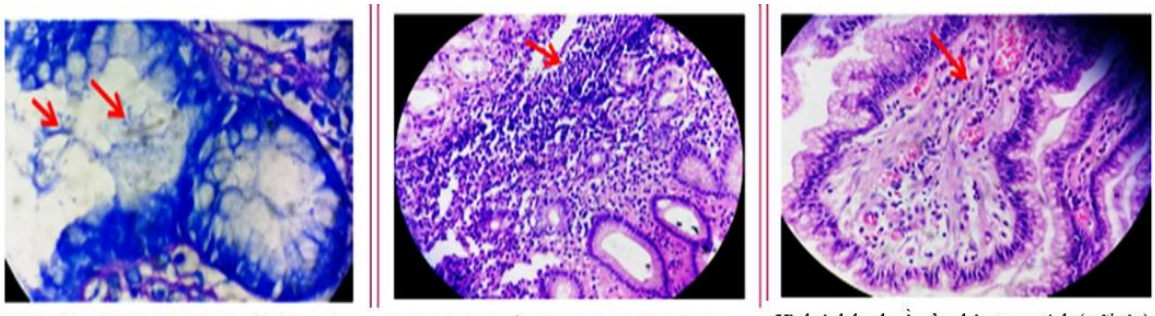
+ Không nhiễm *H. pylori*: không tìm thấy *H. pylori* trên tất cả vi trường.

+ Nhiễm *H. pylori* mật độ ít: vi khuẩn đứng riêng lẻ hoặc có từng khúm nhỏ, chiếm <1/3 bề mặt niêm mạc được quan sát.

+ Nhiễm *H. pylori* mật độ vừa: hình ảnh ở giữa mật độ ít và nhiều.

+ Nhiễm *H. pylori* mật độ nhiều: khi có nhiều khúm lớn vi khuẩn trên bề mặt và ở các khe tuyến, chiếm >2/3 bề mặt niêm mạc được quan sát [33],[182].

Minh hoạ hình ảnh mô bệnh học viêm dạ dày mạn có *H. pylori* như Hình 2.6.



Nhiễm *H. pylori* (mũi tên) mức độ nặng trên niêm mạc dạ dày (nhuộm Giemsa x1000).

Hình ảnh bạch cầu đơn nhân (mũi tên) xâm nhập vào lớp mô đệm dạ dày mức độ nặng (nhuộm H&E x400).

Hình ảnh bạch cầu đa nhân trung tính (mũi tên) và bạch cầu đơn nhân xâm nhập vào lớp mô đệm (nhuộm H&E x400).

Hình 2.6. Hình ảnh mô học viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*

Mật độ vi khuẩn, viêm dạ dày mạn và viêm mạn hoạt động.

(Maharjan S và cs , 2017[143])

- Loạn sản: tìm trên tiêu bản có hay không có loạn sản, nếu có loạn sản thì xếp mức độ loạn sản thấp hay cao.

+ Định nghĩa: loạn sản niêm mạc dạ dày là hiện tượng có bất thường về hình thái tế bào và cấu trúc mô học, bao gồm tế bào không điển hình, biệt hóa bất thường và thay đổi cấu trúc niêm mạc [15],[162].

+ Xếp loại loạn sản theo Lash [135] và phân loại Vienna gồm [188]:

∗ Không có loạn sản hoặc không xác định.

∗ Loạn sản mức độ thấp: về cấu trúc có ít tuyến dồn lên nhau và sắp xếp lộn xộn, ít nhánh, hiếm khi có chồi; về tế bào có nhân tăng nhiễm sắc và kéo dài ra, còn duy trì tính lưỡng cực, hoạt động phân bào ở mức độ ít tới trung bình [135].

∗ Loạn sản mức độ cao: về cấu trúc có nhiều tuyến sắp xếp lộn xộn và chồng lên nhau, nhiều nhánh, có nhú chồi vào lòng ống và khe tuyến; về tế bào: tạo túi quanh nhân, nhân to quá mức, hoạt động phân bào tăng mạnh, với quá trình phân bào không điển hình [135].

Hệ thống Sydney không đề cập đến tổn thương loạn sản [15], tuy nhiên loạn sản mức độ cao được xem là ung thư trong niêm mạc [135], nên chúng tôi loại bệnh nhân có mẫu sinh thiết được chẩn đoán loạn sản mức độ cao ra khỏi nghiên cứu.

- Ung thư: phát hiện có hay không có tổn thương ung thư dạ dày sớm qua mẫu sinh thiết niêm mạc thường quy ở hang vị và thân vị.

+ Ung thư dạ dày hầu hết là ung thư biểu mô tuyến, về vi thể được chia thành type ruột và type lan tỏa [15]. Hình ảnh ung thư biểu mô dạ dày trên mẫu sinh thiết (nếu có) đều chưa xâm nhập vào lớp mô liên kết hoặc lớp cơ niêm [188].

+ Các bệnh nhân có mẫu sinh thiết được chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2.6. Can thiệp điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu điều trị tiệt trừ *H. pylori* được chỉ định phác đồ EBMT 10 ngày, gồm:

Esomeprazole 40 mg (Nexium), ngày uống 2 lần, lần 1 viên, trước ăn sáng và chiều 1 giờ.

Bismuth subcitrate 120 mg (Ducas), ngày uống 2 lần, lần 2 viên, trước ăn trưa 1 giờ và trước đi ngủ tối.

Metronidazole 250 mg (Flagyl), ngày uống 4 lần, lần 1 viên và Tetracycline 500 mg, ngày uống 4 lần, lần 1 viên, sau ba bữa ăn 30 phút và trước đi ngủ tối ít nhất 15 phút.

2.2.7. Các tiêu chuẩn đánh giá

2.2.7.1. Tiêu chuẩn đánh giá hút thuốc lá

Định nghĩa hút thuốc lá theo Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Hoa Kỳ: người không hút thuốc là người hoàn toàn không hút hoặc có hút nhưng cho đến nay (ở tại thời điểm khảo sát) hút tổng cộng <100 điếu; người hút thuốc lá trước

đây: có hút cho đến nay tổng cộng ≥100 điếu và hiện tại không hút; người đang hút: có hút tổng cộng cho đến nay ≥100 điếu và hiện vẫn đang hút [57].

2.2.7.2. Chẩn đoán bệnh nhân có nhiễm H. pylori trước điều trị

Khi bệnh nhân có ≥2 tiêu chuẩn dương tính gồm xét nghiệm CLO test (+) ở tất cả bệnh nhân và có thêm ít nhất một trong ba xét nghiệm sau xác định có *H. pylori* (+) [125]: mô bệnh học hang vị, mô bệnh học thân vị và kết quả nuôi cấy.

2.2.7.3. Nuôi cấy H. pylori thành công

Khi đĩa nuôi cấy *H. pylori* từ mẫu sinh thiết có đủ các đặc điểm: khuẩn lạc mọc trong vòng 10 ngày kể từ sau khi nuôi cấy với hình thái đặc thù; vi khuẩn bắt màu Gram âm; các phản ứng oxydase (+), catalase (+) và urease (+).

2.2.7.4. Kết quả kháng sinh đồ của chủng H. pylori được xác định bằng Etest

Đĩa kháng sinh đồ thành công khi được đọc kết quả vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 5, thấy có vi khuẩn mọc và không bị tạp nhiễm.

Tiêu chuẩn đánh giá chủng *H. pylori* đề kháng với kháng sinh

- Chủng *H. pylori* đề kháng với CLR khi giá trị MIC ≥1 μg/ml [64],[157].

- Chủng *H. pylori* đề kháng với LVX khi giá trị MIC >1 μg/ml [78],[157].

- Chủng *H. pylori* được xếp đề kháng mức độ cao với CLR khi giá trị MIC ≥256 μg/ml [77],[192].

- Chủng *H. pylori* được xếp đề kháng mức độ cao với LVX khi giá trị MIC ≥32 μg/ml [161],[192].

2.2.7.5. Đánh giá tuân thủ dùng thuốc

Tuân thủ dùng thuốc: là tỷ lệ của tổng lượng thuốc bệnh nhân đã uống/ số thuốc cấp cho từng loại. Sau đó lấy theo loại thuốc có tỷ lệ dùng thấp nhất để xếp bệnh nhân vào mức: tuân thủ dùng thuốc kém hay tuân thủ dùng thuốc tốt; trong nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt lại được chia thành hai mức độ: tuân thủ dùng thuốc tốt tốt - mức thấp và tuân thủ dùng thuốc tốt tốt - mức cao.

- Khi bệnh nhân dùng <80% thuốc đã cấp: là tuân thủ dùng thuốc kém [139].

- Khi bệnh nhân dùng ≥80% lượng thuốc được cấp: là tuân thủ dùng thuốc tốt.

Chúng tôi chia nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt thành hai mức độ:

+ Đạt từ ≥80 đến ≤90% là tuân thủ dùng thuốc tốt - mức thấp.

+ Đạt từ >90 đến 100% là tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao.

2.2.7.6. Đánh giá tác dụng phụ

Ghi nhận có tác dụng phụ hay không và đánh giá mức độ tác dụng phụ [121]:

Tác dụng phụ: gồm khó tiêu, tiêu chảy, táo bón, … với các mức độ nhẹ - vừa - nặng - rất nặng.

- Mức độ nhẹ: gây khó chịu thoáng qua, không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh.

- Vừa: gây khó chịu vừa cho người bệnh, nhưng không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh.

- Nặng: gây khó chịu cho người bệnh, có ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh, nhưng có thể chịu được và chưa cần ngưng thuốc.

- Rất nặng: tác dụng phụ gây ảnh hưởng nặng lên sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh, buộc phải ngưng dùng thuốc và kết thúc nghiên cứu.

2.2.7.7. Đánh giá kết quả tiệt trừ H. pylori sau điều trị

- Thời gian: từ ngày thứ 40 đến ngày 68 (4-8 tuần sau ngưng điều trị) [61].

- Khẳng định một bệnh nhân đã được điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi bệnh nhân này có đồng thời cả 3 xét nghiệm sau đều âm tính với *H. pylori*, gồm: CLO test (-), mô bệnh học *H. pylori* hang vị (-) và mô bệnh học *H. pylori* thân vị (-) [125].

2.2.8. Cách thức tiến hành nghiên cứu

2.2.8.1. Sàng lọc chọn lựa bệnh nhân

Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, sau đó tư vấn bệnh nhân đồng ý ký đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2.8.2. Thu thập số liệu bằng phiếu soạn sẵn (phụ lục 1)

Ghi nhận các thông tin hành chính, tiền sử bệnh, triệu chứng lâm sàng.

2.2.8.3. Xét nghiệm máu

Thu thập kết quả đếm số lượng tiểu cầu và định lượng men ALT trong máu tĩnh mạch.

2.2.8.4. Tiến hành nội soi

Ghi nhận tổn thương ống tiêu hóa trên và lấy mẫu mô dạ dày để xét nghiệm CLO test tại Phòng Nội soi, xét nghiệm vi sinh và mô bệnh học.

2.2.8.5. Chỉ định thuốc điều trị bằng phác đồ EBMT 10 ngày

Hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc, theo dõi tác dụng phụ từ ngày 1 đến ngày 10 và hẹn tái khám.

- Hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc

Bệnh nhân được nghiên cứu viên hướng dẫn cụ thể cách sử dụng các thuốc được cấp. Phác đồ điều trị EBMT có 4 loại thuốc, gồm: esomeprazole, bismuth, metronidazole và tetracycline dùng trong 10 ngày [61],[75],[130]. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được yêu cầu bắt buộc sử dụng biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc và 30 ngày sau đó [146].

- Hướng dẫn bệnh nhân tự theo dõi tác dụng phụ

Hướng dẫn người bệnh tự theo dõi những triệu chứng bất thường khả năng do tác dụng phụ của thuốc điều trị gây ra từ ngày 1 đến ngày 10 và được nghiên cứu viên đánh giá lại khi tái khám hoặc được phỏng vấn qua điện thoại.

Các tác dụng phụ gồm: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, lạt miệng, đau đầu, chóng mặt, …

Mức độ tác dụng phụ: nhẹ, vừa, nặng và rất nặng. Nghiên cứu viên sẽ yêu cầu những bệnh nhân gặp tác dụng phụ rất nặng ngưng liệu trình điều trị và tái khám ngay. Trong suốt thời gian từ lúc bắt đầu cho đến khi kết thúc nghiên cứu, bệnh nhân khi có các triệu chứng bất thường đều được yêu cầu báo ngay cho nghiên cứu viên biết.

2.2.8.6. Xét nghiệm vi sinh

Tiến hành nuôi cấy, phân lập *H. pylori* từ mẫu mô sinh thiết. Định danh *H. pylori* bằng nhuộm Gram và các xét nghiệm urease, catalase, oxydase.

Tiến hành đánh giá tính nhạy cảm của các chủng *H. pylori* đã phân lập được với kháng sinh clarithromycin, levofloxacin bằng phương pháp Etest.

2.2.8.7. Xét nghiệm mô bệnh học niêm mạc dạ dày

Tiến hành xử lý hai mẫu mô được sinh thiết ở hang vị và thân vị được bảo quản ở hai lọ riêng biệt, sau đó nhuộm Hematoxylin-Eosin và Giemsa [72],[134].

Đánh giá các thông số: viêm mạn, viêm mạn hoạt động, viêm teo, dị sản ruột, mật độ *H. pylori* với từng mẫu sinh thiết theo hệ thống Sydney cập nhật [72] và đánh giá loạn sản theo phân loại Vienna [188].

2.2.8.8. Tái khám và đánh giá bệnh nhân

- Tái khám lần 1 (từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 20)

Đánh giá bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ từ ngày 1 đến ngày 10.

- Tái khám lần 2 (sau kết thúc điều trị 4-8 tuần)

Đánh giá đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Chỉ định nội soi kiểm tra: xét nghiệm CLO test lần 2 tại Phòng Nội soi, lấy mẫu xét nghiệm mô bệnh học lần 2 và kết thúc nghiên cứu.

2.2.9. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Toàn bộ các quy trình nghiên cứu đều được thực hiện tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất, tỉnh Đồng Nai, từ tháng 3/2014 đến tháng 01/2016.

Quy trình nội soi tiêu hóa trên, xét nghiệm CLO test và lấy mẫu sinh thiết được thực hiện tại Phòng Nội soi, thuộc Khoa Thăm dò chức năng.

Nuôi cấy, định danh *H. pylori,* làm kháng sinh đồ bằng Etest tại Khoa Vi sinh.

Xử lý mô và đọc kết quả mô bệnh học tại Khoa Giải phẫu bệnh.

2.2.10. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

2.2.10.1. Thu thập dữ kiện theo mẫu bệnh án nghiên cứu

Thông tin cần thu thập gồm ba lần:

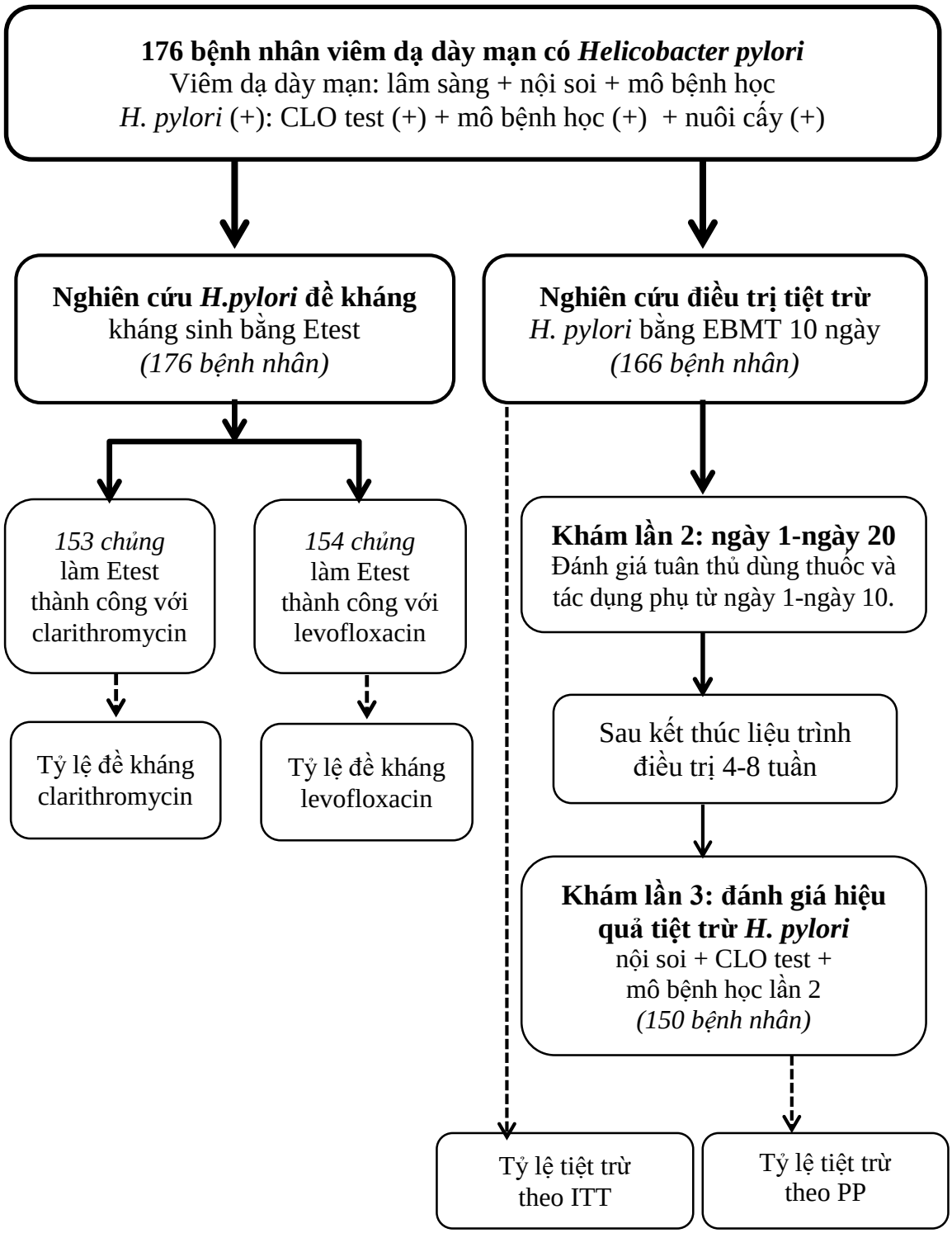
- Lần 1 (ngày khám bệnh thứ nhất): thông tin hành chính, triệu chứng lâm sàng, tiền sử; kết quả cận lâm sàng tổng phân tích tế bào máu, men ALT, nội soi, CLO test.

- Lần 2 (sau cấp thuốc ngày 1 đến ngày thứ 20):

+ Với bệnh nhân không gặp tác dụng phụ hoặc có gặp tác dụng phụ nhưng mức độ chỉ từ nhẹ, vừa đến nặng: bệnh nhân tái khám từ ngày 11 đến ngày 20, được đánh giá tuân thủ dùng thuốc và tác dụng phụ.

+ Với bệnh nhân gặp tác dụng phụ rất nặng trong quá trình đang dùng thuốc: bệnh nhân có thể tái khám bất kỳ lúc nào kể từ ngày đầu dùng thuốc đến ngày thứ 20.

- Lần 3 (sau hoàn thành điều trị 4-8 tuần): đánh giá kết quả điều trị tiệt trừ *H.pylori* dựa vào xét nghiệm CLO test qua nội soi và *H. pylori* trên mô bệnh học.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.10.2. Xử lý thống kê

Số liệu được nhập bằng phần mềm Excel và được phân tích bằng phần mềm Stata 13.0. Mô tả các biến số định lượng được tính trung bình với độ lệch chuẩn, biến định tính được tính tỷ lệ %, với 95% CI.

Để so sánh các tỷ lệ dùng phép kiểm Chi bình phương (Chi square test) hoặc Fisher's exact hoặc Chi binh phương McNemar's khi thích hợp.

Dùng odds ratio (OR) và 95%CI trong phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến để phát hiện các yếu tố có liên quan và mức độ liên quan với nguy cơ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng kháng sinh clarithromycin, levofloxacin và liên quan đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT. Các biến số có ý nghĩa lâm sàng hoặc có giá trị p<0,25 từ phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến [108],[154],[192]. Một số biến số có ý nghĩa lâm sàng hoặc đã được các nghiên cứu trước cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê cũng được chọn đưa vào phân tích đa biến [108].

Phân tích theo ý định điều trị (ITT): trên những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh và đã dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu. Phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP): trên những bệnh nhân dùng ≥80% tổng liều thuốc được cấp, tái khám đầy đủ theo hẹn và đồng ý nội soi kiểm tra *H. pylori* [104]. Các giá trị p<0,05 về 2 đuôi, được xem có ý nghĩa thống kê.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề cương nghiên cứu đã được hội đồng bộ môn Nội, trường Đại học Y- Dược Huế thông qua và cho phép tiến hành. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu đều thuộc danh mục ban hành của Bộ Y tế.

Nghiên cứu viên giải thích đầy đủ lợi ích và nguy cơ khi bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Những người đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ ký đơn cam kết đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác và cung cấp thông tin chính xác trong quá trình nghiên cứu.

Thông tin của bệnh nhân được giữ bí mật và người bệnh có quyền thôi tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào, vì bất cứ lý do gì khi họ muốn.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 3/2014 đến tháng 01/2016, tại phòng khám Nội Tiêu hóa, bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai chúng tôi đã chọn được 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu và thu được kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN CÓ *HELICOBACTER PYLORI*

3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Tuổi bệnh nhân trung bình 38,8±10,6 tuổi; nhỏ nhất 17 tuổi, lớn nhất 73 tuổi.

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* trong nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân		**Số bệnh nhân (n=176)**	**Tỷ lệ (%)**
Giới tính	Nữ	100	56,8
	Nam	76	43,2
Nhóm tuổi (năm)	17-29	31	17,6
	30-39	72	40,9
	40-49	47	26,7
	50-59	17	9,7
	≥60	9	5,1
Thời gian mắc bệnh (năm)	<5	119	67,6
	≥5-10	32	18,2
	≥10	25	14,2
Tiền sử điều trị *H. pylori*	Chưa điều trị	132	75,0
	Từng tiệt trừ thất bại	44	25,0
	Thất bại 1 lần	24	13,6
	Thất bại ≥2 lần	20	11,4
Hút thuốc lá	Tiền sử có hút thuốc	36	20,5
	Đang hút thuốc	24	13,6

Nhận xét:

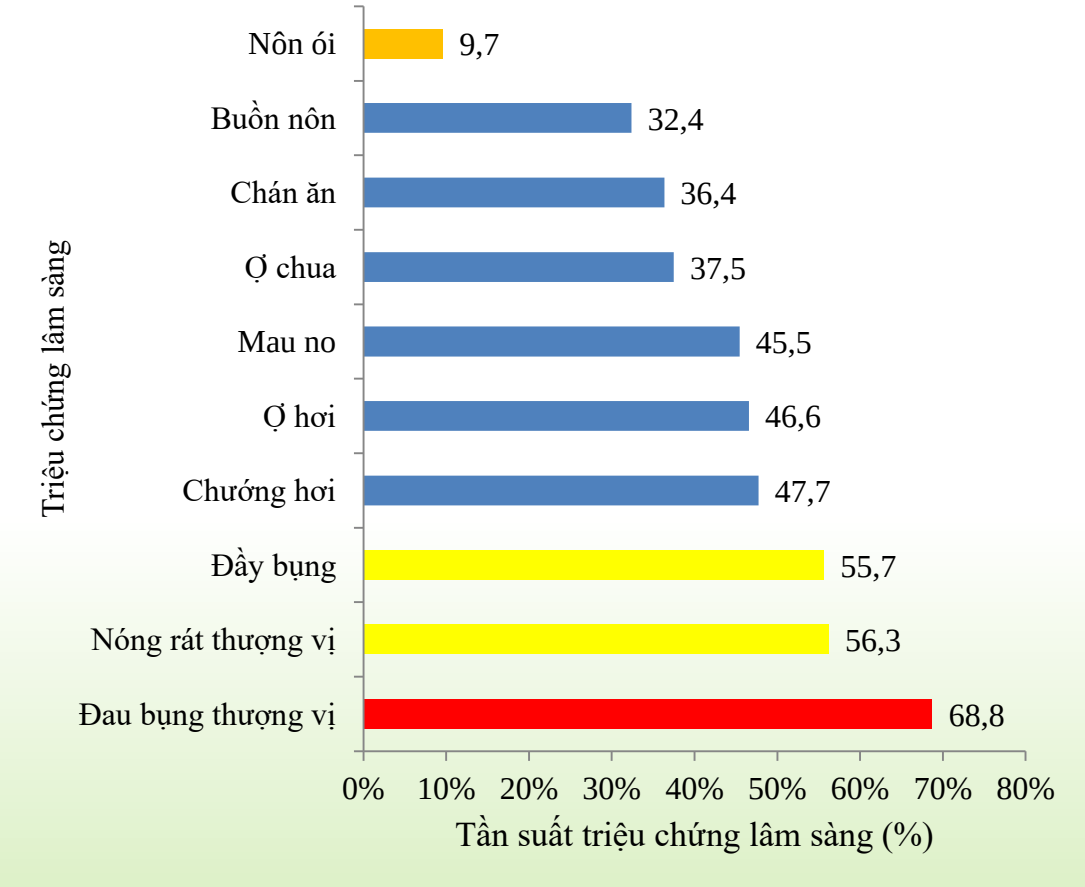
- Tỷ lệ bệnh nhân nữ/nam: 1,3/1; bệnh nhân ở nhóm tuổi 30-49 tuổi chiếm 67,6%.

- Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh <5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 67,6%.

- Có 75,0% bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* chưa điều trị, 13,6% bệnh nhân đã điều trị *H. pylori* thất bại 1 lần và 11,4% thất bại từ 2 lần trở lên.

- Số bệnh nhân đang hút thuốc là 13,6%.

3.1.2. Triệu chứng lâm sàng bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*



Biểu đồ 3.1. Tần suất các triệu chứng lâm sàng ở 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

Nhận xét: Triệu chứng đau bụng thượng vị thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 68,8%. Triệu chứng nôn ói ít gặp nhất, chiếm tỷ lệ 9,7%.

3.1.3. Một số đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

Ba trăm năm mươi hai (352) mẫu mô dạ dày gồm 176 mẫu niêm mạc hang vị và 176 mẫu niêm mạc thân vị được sinh thiết từ 176 bệnh nhân nghiên cứu đều có hình ảnh viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học (100,0%).

Bảng 3.2. Đặc điểm mô bệnh học niêm mạc hang vị và thân vị ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

Loại tổn thương mô học và mức độ	**Tần suất theo vị trí sinh thiết (n, %)**		**p**
	Hang vị (n=176)	**Thân vị (n=176)**	
Viêm mạn không hoạt động	7 (4,0)	5 (2,8)	0,727
Viêm mạn hoạt động	169 (96,0)	171 (97,2)	
Mức độ hoạt động Nhẹ	89 (52,7)	94 (55,0)	-(*)
Vừa	80 (47,3)	75 (43,8)	
Nặng	0 (0,0)	2 (1,2)	
Viêm nông	135 (76,7)	141 (80,1)	0,327
Viêm teo	41 (23,3)	35 (19,9)	
Mức độ viêm teo Nhẹ	40 (97,6)	33 (94,3)	-
Vừa	1 (2,4)	2 (5,7)	
Nặng	0 (0,0)	0 (0,0)	
Không có *H. pylori*	19 (10,8)	24 (13,6)	0,487
Có *H. pylori*	157 (89,2)	152 (86,4)	
Mật độ *H. pylori* Ít	79 (50,3)	83 (54,6)	-
Vừa	71 (45,2)	63 (41,5)	
Nhiều	7 (4,5)	6 (3,9)	
Dị sản ruột	25 (14,2)	18 (10,2)	0,167
Loạn sản	3 (1,7)	2 (1,1)	0,999

(*): không thực hiện phép kiểm

Nhận xét:

- Tỷ lệ viêm mạn hoạt động, có *H. pylori* và loạn sản ở hang vị tương đương với ở thân vị.

- Tỷ lệ viêm teo và dị sản ruột ở hang vị tuy cao hơn so với ở thân vị, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2. TỶ LỆ ĐỀ KHÁNG CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN CỦA CÁC CHỦNG *H.PYLORI* ĐƯỢC XÁC ĐỊNH BẰNG EPSILOMETER Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Từ 176 mẫu sinh thiết, chúng tôi nuôi cấy phân lập được 155 chủng *H.pylori* và thử Etest thành công với CLR trên 153 chủng, với LVX trên 154 chủng.

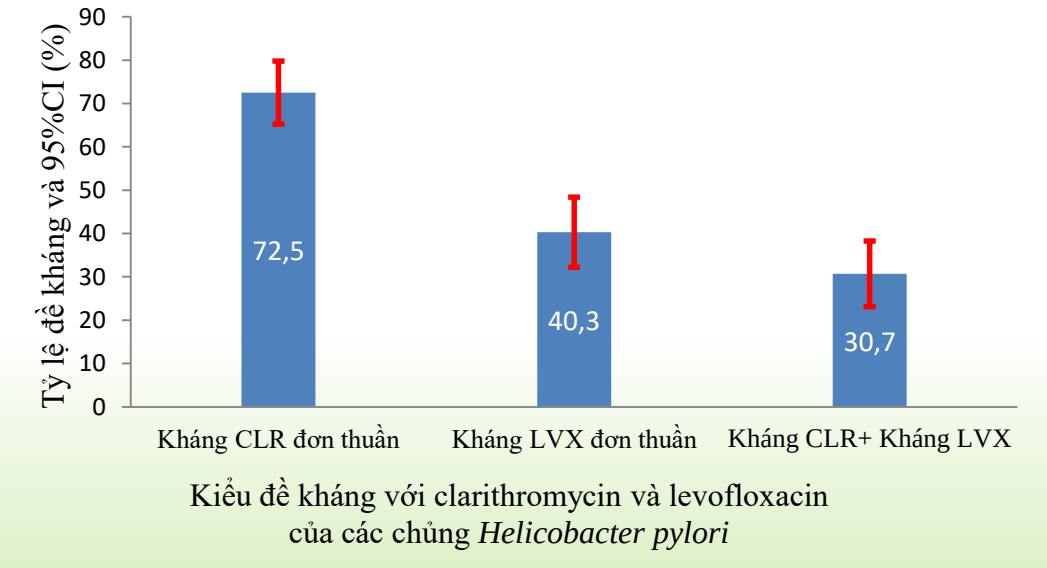
3.2.1. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin, levofloxacin của các chủng *H. pylori*

3.2.1.1. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin, levofloxacin và đề kháng kép CLR-LVX của các chủng H. pylori ở nhóm bệnh nhân chung

Bảng 3.3. Tỷ lệ đề kháng chung của các chủng *Helicobacter pylori* với clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn

Kiểu đề kháng chung	Số chủng thử	Số chủng kháng	Tỷ lệ kháng (%)	95% CI
Kháng CLR	153	111	72,5	64,8-79,4
Kháng LVX	154	62	40,3	32,4-48,5
Kháng kép CLR-LVX	153	47	30,7	23,5-38,7

Nhận xét: Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với CLR là 72,5%, đề kháng chung với LVX là 40,3% và đề kháng kép chung với cả CLR và LVX là 30,7%.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đề kháng chung của các chủng *Helicobacter pylori* với clarithromycin và levofloxacin ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn

Nhận xét: Bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng chung với CLR chiếm tỷ lệ cao nhất là 72,5%, với 95% CI: 64,8-79,4%; nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng kép chung với cả CLR-LVX chiếm tỷ lệ thấp nhất là 30,7%, với 95% CI: 23,5-38,7%.

3.2.1.2. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin, levofloxacin và đề kháng kép CLR-LVX của các chủng H. pylori ở bệnh nhân chưa điều trị

Bảng 3.4. Tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ

Kiểu đề kháng	Số chủng thử	Số chủng kháng	Tỷ lệ kháng (%)	95%CI
Kháng CLR	118	78	66,1	56,8-74,6
Kháng LVX	119	45	37,8	29,1-47,2
Kháng kép CLR-LVX	118	31	26,3	18,6-35,2

Nhận xét:

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX và đề kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân chưa từng điều trị tương ứng là 66,1%, 37,8% và 26,3%.

3.2.1.3. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin, levofloxacin và đề kháng kép CLR-LVX của các chủng H. pylori ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại

Bảng 3.5. Tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại

Kiểu đề kháng	Số chủng thử	Số chủng kháng	Tỷ lệ kháng (%)	95%CI
Kháng CLR	35	33	94,3	80,8-99,3
Kháng LVX	35	17	48,6	31,4-66,0
Kháng kép CLR-LVX	35	16	45,7	28,8-63,4

Nhận xét:

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX và đề kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân đã điều trị thất bại tương ứng là 94,3%, 48,6% và 45,7%.

3.2.1.4. So sánh tỷ lệ H. pylori đề kháng clarithromycin, levofloxacin, đề kháng kép CLR-LVX ở bệnh nhân chưa điều trị với bệnh nhân đã điều trị thất bại

Bảng 3.6. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân chưa điều trị và đã từng điều trị thất bại

Kiểu đề kháng và số chủng *H. pylori* thử nghiệm Etest (n)	**Tỷ lệ đề kháng trên đối tượng bệnh nhân (%)**		**p**
	Chưa điều trị	**Đã điều trị**	
Kháng CLR (153)	66,1	94,3	0,001
Kháng LVX (154)	37,8	48,6	0,254
Kháng kép CLR-LVX (153)	26,3	45,7	0,029

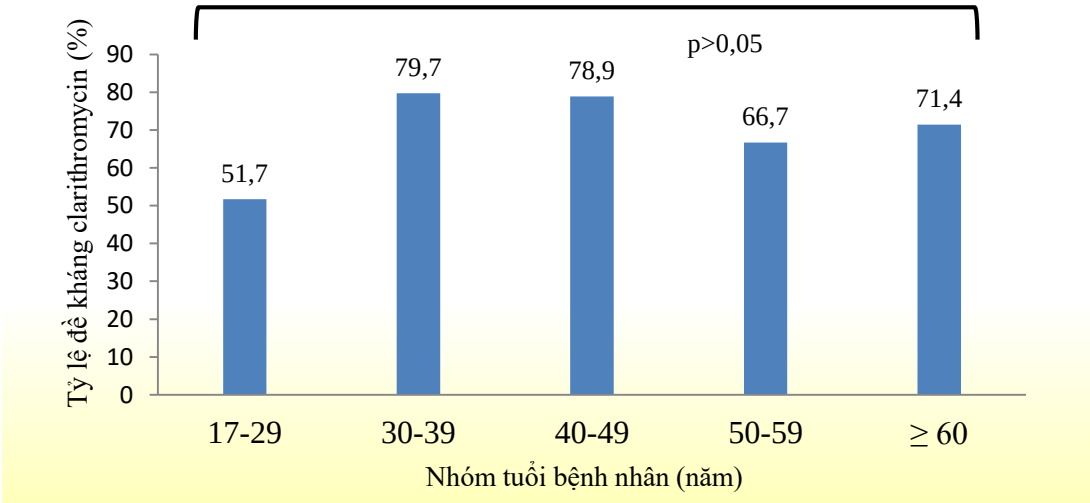
Nhận xét:

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR, kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân đã điều trị thất bại đều cao hơn ở bệnh nhân chưa điều trị, có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại tuy cao hơn ở bệnh nhân chưa điều trị nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Các yếu tố liên quan bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin và levofloxacin

3.2.2.1. Liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân và nhiễm chủng Helicobacter pylori đề kháng clarithromycin



Biểu đồ 3.3. Phân bố tỷ lệ đề kháng clarithromycin của các chủng *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân

Nhận xét:

- Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR cao ở các nhóm bệnh nhân 30-39 tuổi chiếm 79,7% và ở nhóm bệnh nhân 40-49 tuổi chiếm 78,9%.

- Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR thấp nhất ở nhóm bệnh nhân 17-29 tuổi.

Bảng 3.7. Khảo sát mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh nhân và tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin

Đặc điểm bệnh nhân (n=153)		**Kháng sinh đồ với CLR (n, %)**		**p**
		Kháng (n=111)	**Nhạy (n=42)**	
Nhóm tuổi (năm)	<30	15 (51,7)	14 (48,3)	0,005
	≥30	96 (77,4)	28 (22,6)	
Giới tính	Nam	42 (63,6)	24 (36,4)	0,031
	Nữ	69 (79,3)	18 (20,7)	
Tiền sử điều trị *H. pylori*	Không	78 (66,1)	40 (33,9)	0,001
	Có	33 (94,3)	2 (5,7)	
Thời gian mắc bệnh (năm)	<5	72 (70,6)	30 (29,4)	0,564
	≥5-10	21 (72,4)	8 (27,6)	
	≥10	18 (81,8)	4 (18,2)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR ở nhóm ≥30 tuổi cao hơn ở nhóm <30 tuổi; ở giới nữ cao hơn ở giới nam; ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại cao hơn ở bệnh nhân chưa điều trị, đều có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR khác biệt không có ý nghĩa giữa các nhóm thời gian mắc bệnh.

Bảng 3.8. Các yếu tố liên quan chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin

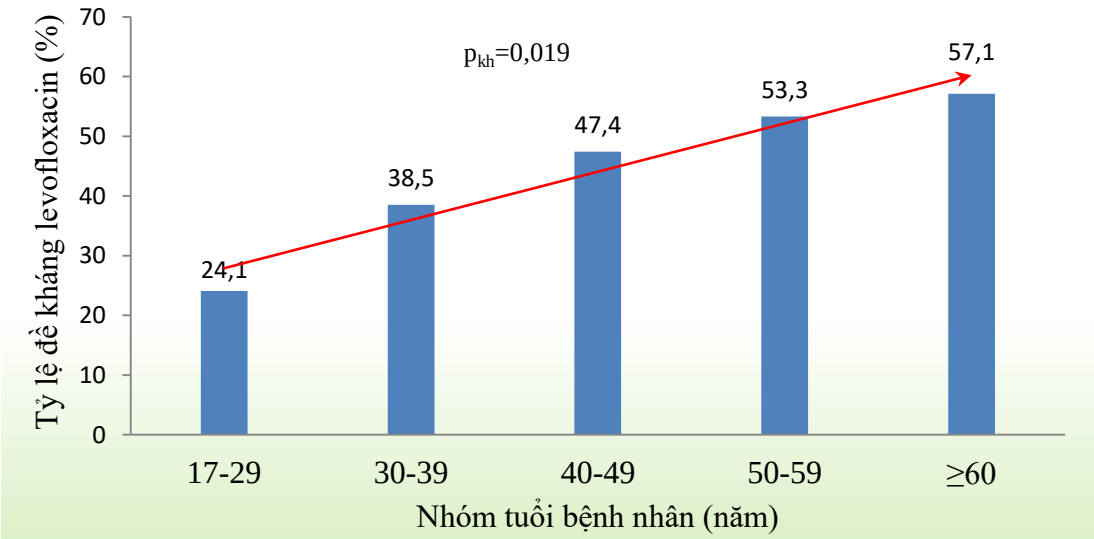
Đặc điểm bệnh nhân (n=153)		**Phân tích đơn biến**		**Phân tích đa biến**	
		OR (95%CI)	**p**	**OR (95%CI)**	**p**
Nhóm tuổi (năm)	<30	1	0,007	1	0,011
	≥30	3,2 (1,4-7,4)		3,2 (1,3-7,7)	
Giới tính	Nữ	1	0,033	1	0,102
	Nam	0,5 (0,2-0,9)		0,5 (0,2-1,1)	
Tiền sử điều trị *H. pylori*	Không	1	0,005	1	0,008
	Có	8,5 (1,9-37,1)		7,7 (1,7-34,7)	

Nhận xét:

- Tuổi ≥30 và tiền sử điều trị *H. pylori* thất bại là hai yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR, trong cả phân tích đơn và đa biến.

- Giới nam là yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan nghịch với nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR nhưng chỉ có ý nghĩa trong phân tích đơn biến.

3.2.2.2. Liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân và nhiễm chủng Helicobacter pylori đề kháng levofloxacin



Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ đề kháng levofloxacin của các chủng *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân

Nhận xét:

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX thấp nhất ở bệnh nhân nhóm 17-29 tuổi và cao nhất ở bệnh nhân nhóm ≥60 tuổi.

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với LVX tăng dần khi nhóm tuổi bệnh nhân tăng từ 17-29 (24,1%), 30-39 (38,5%), 40-49 (47,4%), 50-59 (53,3%) đến ≥60 tuổi (57,1%) và có tính khuynh hướng, với giá trị p khuynh hướng (p_{kh}) bằng 0,019.

Bảng 3.9. Khảo sát mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh nhân và tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng levofloxacin

Đặc điểm bệnh nhân (n=154)		**Kháng sinh đồ với LVX (n, %)**		**p**
		Kháng (n=62)	**Nhạy (n=92)**	
Nhóm tuổi (năm)	<40	32 (34,0)	62 (66,0)	0,049
	≥40	30 (50,0)	30 (50,0)	
Giới tính	Nam	23 (34,3)	44 (65,7)	0,188
	Nữ	39 (44,8)	48 (55,2)	
Tiền sử điều trị *H. pylori*	Không	45 (37,8)	74 (62,2)	0,254
	Có	17 (48,6)	18 (54,4)	
Thời gian mắc bệnh (năm)	<5	43 (41,7)	60 (58,3)	0,389
	≥5-10	13 (44,8)	16 (55,2)	
	≥10	6 (27,3)	16 (72,7)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở nhóm ≥40 tuổi là 50,0% cao hơn ở nhóm <40 tuổi là 34,0%, có ý nghĩa thống kê.

- Các đặc điểm giới tính, tiền sử điều trị *H. pylori*, thời gian mắc bệnh của bệnh nhân không có mối liên quan với tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX.

Bảng 3.10. Các yếu tố liên quan chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với levofloxacin

Đặc điểm bệnh nhân (n=154)		**Phân tích đơn biến**		**Phân tích đa biến**	
		OR (95%CI)	**p**	**OR (95%CI)**	**p**
Nhóm tuổi (năm)	<40 ≥40	1 1,9 (0,9-3,8)	0,050	1 1,9 (0,9-3,7)	0,057
Giới tính	Nữ Nam	1 0,6 (0,3-1,2)	0,189	1 0,7 (0,3-1,3)	0,264
Tiền sử điều trị *H. pylori*	Không Có	1 1,6 (0,7-3,3)	0,256	1 1,4 (0,6-3,1)	0,386

Nhận xét:

- Nhóm tuổi, giới tính và tiền sử bệnh nhân điều trị *H. pylori* thất bại không phải là yếu tố nguy cơ liên quan với bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX trong cả phân tích đơn và đa biến.

3.2.3. Phân bố giá trị MIC với clarithromycin và levofloxacin của các chủng *Helicobacter pylori* đề kháng

Bảng 3.11. Phân bố MIC của clarithromycin trên 111 chủng *H. pylori* đề kháng

Giá trị MIC của CLR trên các chủng *H. pylori* đề kháng với CLR (µg/ml)	**Số chủng (n=111)**	**Tỷ lệ (%)**	**Tần số tích lũy (%)**
Từ 1≤ đến <16	50	45,1	45,1
Từ 16≤ đến <64	38	34,2	79,3
Từ 64≤ đến <256	2	1,8	81,1
≥256	21	18,9	100,0
Tổng	111	100,0	-

Nhận xét:

- Số chủng *H. pylori* đề kháng với CLR mức độ cao với MIC ≥256 µg/ml, chiếm tỷ lệ thấp 18,9% trong tổng số 111 chủng *H. pylori* đề kháng với CLR.

- Số chủng *H. pylori* đề kháng với CLR có MIC trong khoảng 1 đến 16 µg/ml chiếm 45,1%.

Bảng 3.12. Phân bố MIC của levofloxacin trên 62 chủng *H. pylori* đề kháng.

Giá trị MIC của LVX trên các chủng *H. pylori* đề kháng với LVX (µg/ml)	**Số chủng (n=62)**	**Tỷ lệ (%)**	**Tần số tích lũy (%)**
Từ 1< đến <8	9	14,5	14,5
Từ 8≤ đến <16	1	1,6	16,1
Từ 16≤ đến <32	0	0,0	16,1
≥32	52	83,9	100,0
Tổng	62	100,0	-

Nhận xét:

- Số chủng *H. pylori* đề kháng với LVX mức độ cao với MIC ≥32 µg/ml chiếm 83,9% trong tổng số 62 chủng *H. pylori* đề kháng với LVX.

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX có MIC từ 1 đến <32 µg/ml là 16,1%.

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *H.PYLORI* CỦA PHÁC ĐỒ EBMT Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN, TUÂN THỦ DÙNG THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu điều trị

Bảng 3.13. Đặc điểm bệnh nhân được điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Đặc điểm bệnh nhân	**Chung**	**Lần điều trị trong nghiên cứu**		
		Lần đầu	**Lần 2**	**≥Lần 3**
Số bệnh nhân (n)	166	122	24	20
Tuổi (trung bình, năm)	38,8±0,8	38,6±1,0	39,5±2,1	39,8±2,3
Giới nữ (n,%)	94 (56,6)	69 (52,3)	17 (70,8)	14 (70,0)
Hút thuốc (n,%)	21 (12,7)	18 (14,8)	0 (0,0)	3 (15,0)
Số bệnh nhân loại khỏi phân tích PP (n,%)	16 (9,6)	15 (12,3)	0 (0,0)	1 (5,0)

Nhận xét:

- Ban đầu có 166 bệnh nhân được phân tích theo ITT, sau đó 16 bệnh nhân bị loại khỏi phân tích theo PP, trong đó, có 15/16 (93,7%) trường hợp là bệnh nhân được điều trị lần đầu.

3.3.2. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo đặc điểm bệnh nhân

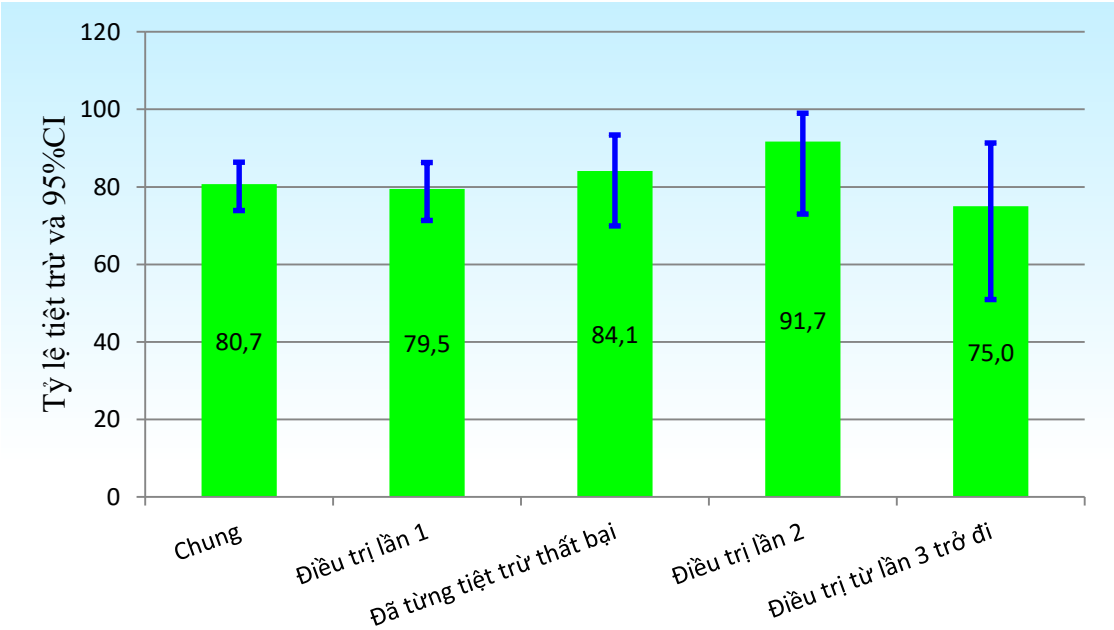
3.3.2.1. Kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo đối tượng bệnh nhân

Bảng 3.14. Tỷ lệ tiệt trừ *H.pylori* của phác đồ EBMT theo đối tượng bệnh nhân (theo ITT)

Đối tượng bệnh nhân	Số bệnh nhân điều trị (n)	Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT		
		Thành công	Tỷ lệ (%)	95% CI
Chung	166	134	80,7	73,9-86,4
Điều trị tiệt trừ lần đầu	122	97	79,5	71,3-86,3
Đã từng điều trị thất bại	44	37	84,1	69,9-93,4
Điều trị lần 2	24	22	91,7	73,0-99,0
Điều trị từ lần 3 trở đi	20	15	75,0	50,9-91,3

Nhận xét kết quả điều trị tiệt trừ theo ITT:

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* chung, ở bệnh nhân điều trị lần đầu, ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại, ở bệnh nhân điều trị lần 2 và ở bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi đạt tương ứng là 80,7%, 79,5%, 84,1%, 91,7% và 75,0%.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* phân tích theo ITT

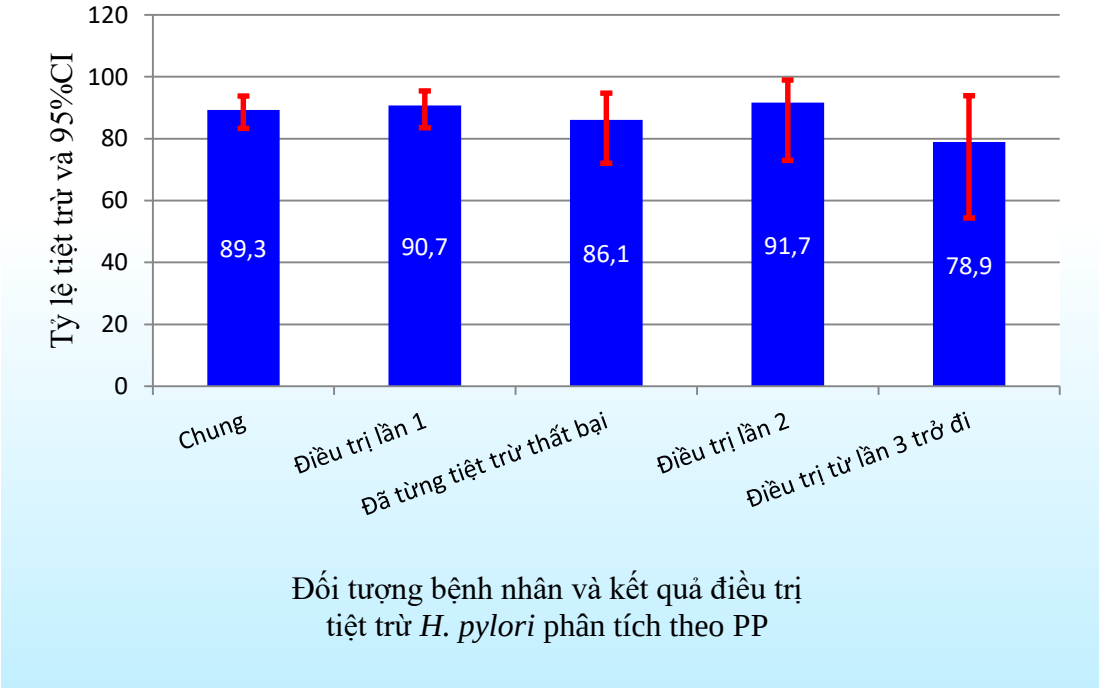
Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT cao nhất ở bệnh nhân điều trị lần 2 đạt 91,7% với 95%CI: 73,0%-99,0% và thấp nhất ở bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi chỉ đạt 75,0% với 95%CI: 50,9%-91,3%.

Bảng 3.15. Tỷ lệ tiệt trừ *H pylori* của phác đồ EBMT theo đối tượng bệnh nhân (theo PP)

Đối tượng bệnh nhân	**Số bệnh nhân điều trị (n)**	**Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo PP**		
		Thành công	**Tỷ lệ (%)**	**95% CI**
Chung	150	134	89,3	83,3-93,8
Điều trị tiệt trừ lần đầu	107	97	90,7	83,5-95,4
Đã từng điều trị thất bại	43	37	86,1	72,1-94,7
Điều trị lần 2	24	22	91,7	73,0-99,0
Điều trị từ lần 3 trở đi	19	15	78,9	54,4-93,9

Nhận xét kết quả điều trị tiệt trừ theo PP:

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* chung, ở bệnh nhân điều trị lần đầu, ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại, ở bệnh nhân điều trị lần 2 và ở bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi đạt tương ứng là: 89,3%, 90,7%, 86,1%, 91,7% và 78,9%.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* phân tích theo PP

Nhận xét:

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo PP cao nhất ở bệnh nhân điều trị lần 2 đạt 91,7% với 95%CI: 73,0%-99,0% và thấp nhất ở bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi chỉ đạt được 78,9% với 95%CI: 54,4%-93,9%.

Bảng 3.16. So sánh kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo số lần điều trị (theo ITT)

Đặc điểm bệnh nhân (n=166)		**Kết quả điều trị tiệt trừ theo ITT (n,%)**				
		Thành công		**Thất bại**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Lần điều trị	Lần đầu (122)	97	79,5	25	20,5	0,305
	Lần 2 (24)	22	91,7	2	8,3	
	Lần ≥3 (20)	15	75,0	5	25,0	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT theo ITT giữa các lần điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

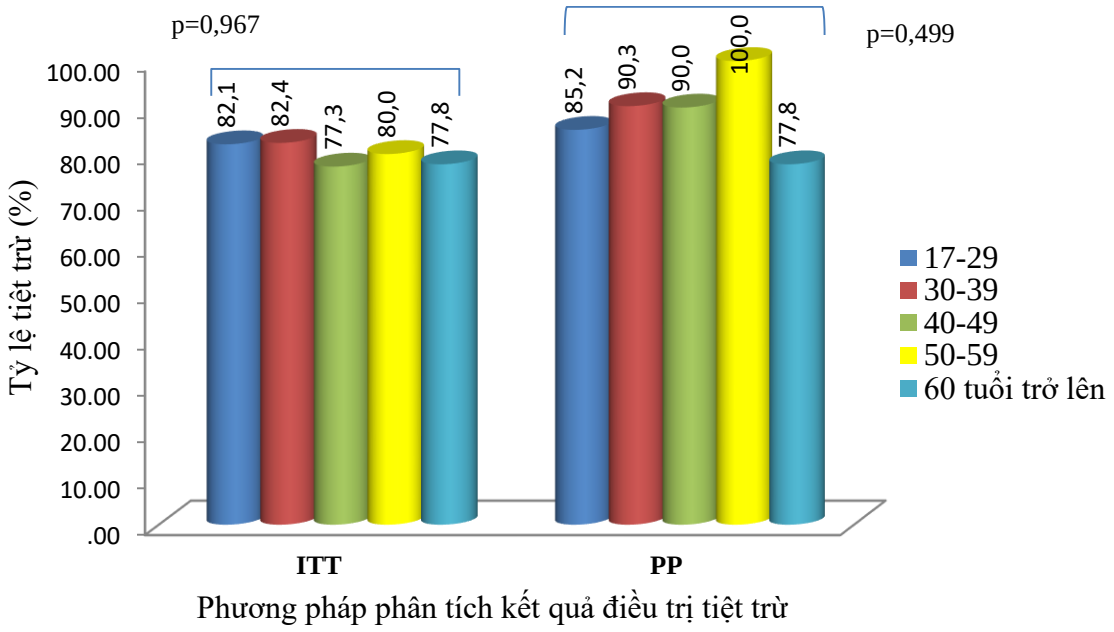
Bảng 3.17. So sánh kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo số lần điều trị (theo PP)

Đặc điểm bệnh nhân (n=150)		**Kết quả điều trị tiệt trừ theo PP (n,%)**				
		Thành công		**Thất bại**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Lần điều trị	Lần đầu (107)	97	90,7	10	9,3	0,358
	Lần 2 (24)	22	91,7	2	8,3	
	Lần ≥3 (19)	15	78,9	4	21,1	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT theo PP giữa các lần điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.2. Kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo nhóm tuổi bệnh nhân



Biểu đồ 3.7. Kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi

Nhận xét:

- Phân tích theo ITT: tỷ lệ tiệt trừ cao nhất 82,4% ở nhóm bệnh nhân 30-39 tuổi, thấp nhất 77,3% ở nhóm bệnh nhân 40-49 tuổi.

- Phân tích theo PP: tỷ lệ tiệt trừ cao nhất 100% ở nhóm bệnh nhân 50-59 tuổi, thấp nhất 77,8% ở nhóm bệnh nhân ≥60 tuổi.

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT và PP giữa các nhóm tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân trên và dưới 60 tuổi

Nhóm tuổi	Kết quả điều trị tiệt trừ theo phương pháp phân tích					
	ITT (n=166)			PP (n=150)		
	Số bệnh nhân	Thành công n (%)	Thất bại n (%)	Số bệnh nhân	Thành công n (%)	Thất bại n (%)
<60	157	127 (80,9)	30 (19,1)	141	127 (90,1)	14 (9,9)
≥60	9	7 (77,8)	2 (22,2)	9	7 (77,8)	2 (22,2)
p	0,685			0,246		

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT ở nhóm bệnh nhân <60 tuổi đạt 80,9% tương đương ở nhóm ≥60 tuổi đạt 77,8%; theo PP ở nhóm bệnh nhân <60 tuổi đạt 90,1% tuy cao hơn so với ở nhóm ≥60 tuổi đạt 77,8%, nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.3. Kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo giới tính bệnh nhân

Bảng 3.19. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo giới tính bệnh nhân

Giới tính	**Kết quả điều trị tiệt trừ theo phương pháp phân tích**					
	ITT (n=166)			**PP (n=150)**		
	Số bệnh nhân	**Thành công n (%)**	**Thất bại n (%)**	**Số bệnh nhân**	**Thành công n (%)**	**Thất bại n (%)**
Nam	72	58 (80,6)	14 (19,4)	65	58 (89,2)	7 (10,8)
Nữ	94	76 (80,8)	18 (19,2)	85	76 (89,4)	9 (10,6)
p	0,962			0,972		

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT và theo PP tương đương giữa bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ.

3.3.2.4. Kết quả tiệt trừ H. pylori theo đặc điểm hút thuốc của bệnh nhân

Bảng 3.20. Tỷ lệ tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo đặc điểm hút thuốc

Hút thuốc	**Kết quả điều trị tiệt trừ theo phương pháp phân tích**					
	ITT (n=166)			**PP (n=150)**		
	Số bệnh nhân	**Thành công n (%)**	**Thất bại n (%)**	**Số bệnh nhân**	**Thành công n (%)**	**Thất bại n (%)**
Không	145	118 (81,4)	27 (18,6)	130	118 (90,8)	12 (9,2)
Có	21	16 (76,2)	5 (23,8)	20	16 (80,0)	4 (20,0)
p	0,560			0,232		

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT và theo PP ở nhóm bệnh nhân không hút thuốc tuy cao hơn so với nhóm có hút thuốc, nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.5. Liên quan giữa một số đặc điểm bệnh nhân và kết quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

Bảng 3.21. Liên quan giữa một số đặc điểm bệnh nhân và kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Đặc điểm bệnh nhân (n=150)	**OR (95%CI)**	**p**
Nhóm tuổi		
≥60 (9)	1	0,262
<60 (141)	0,4 (0,1-2,0)	
Giới tính		
Nam (65)	1	0,972
Nữ (85)	0,9 (0,4-2,8)	
Hút thuốc		
Không (130)	1	0,157
Có (20)	0,4 (0,1-1,4)	
Lần điều trị		
Lần đầu (107)	1	
Lần 2 (24)	1,1 (0,2-5,6)	0,877
Lần ≥3 (19)	0,4 (0,1-1,4)	0,146

Nhận xét:

- Tuy ghi nhận không có mối liên quan giữa hai đặc điểm bệnh nhân có hút thuốc và bệnh nhân điều trị tiệt trừ từ lần thứ ba trở đi với kết quả điều trị tiệt trừ, nhưng phân tích đơn biến cho thấy cả hai yếu tố này đều có giá trị p thấp, 0,05<p<0,25.

- Không ghi nhận mối liên quan giữa nhóm tuổi, giới tính với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT theo PP.

3.3.3. Kết quả tiệt trừ *H. pylori* theo đặc điểm kháng sinh đồ với CLR, LVX

Bảng 3.22. Tỷ lệ tiệt trừ phân tích theo ITT và đặc điểm kháng sinh đồ của *Helicobacter pylori* với clarithromycin, levofloxacin

Kháng sinh đồ của chủng *H. pylori* và số bệnh nhân được điều trị (n)	**Kết quả điều trị tiệt trừ theo ITT (n,%)**		**p**
	Thành công	**Thất bại**	
Nhạy CLR (37)	28 (75,7)	9 (24,3)	0,477
Kháng CLR (106)	86 (81,1)	20 (18,9)	
Nhạy LVX (85)	70 (82,4)	15 (17,6)	0,371
Kháng LVX (59)	45 (76,3)	14 (23,7)	
Kháng kép CLR-LVX (45)	36 (80,0)	9 (20,0)	0,955
Nhóm còn lại (98)(#)	78 (79,6)	20 (20,4)	

(#): nhóm còn lại gồm chủng nhạy CLR+kháng LVX, kháng CLR+nhạy LVX, nhạy cả CLR-LVX

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ (ITT) khác biệt không có ý nghĩa ở bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* kháng CLR so với nhóm nhạy CLR, kháng LVX so với nhạy LVX và kháng kép so với nhóm còn lại.

Bảng 3.23. Tỷ lệ tiệt trừ phân tích theo PP và đặc điểm kháng sinh đồ của *Helicobacter pylori* với clarithromycin, levofloxacin

Kháng sinh đồ của chủng *H. pylori* và số bệnh nhân được điều trị (n)	**Kết quả điều trị tiệt trừ theo PP (n,%)**		**p**
	Thành công	**Thất bại**	
Nhạy CLR (33)	28 (84,8)	5 (15,2)	0,351
Kháng CLR (95)	86 (90,5)	9 (9,5)	
Nhạy LVX (79)	70 (88,6)	9 (11,4)	0,804
Kháng LVX (50)	45 (90,0)	5 (10,0)	
Kháng kép CLR-LVX (39)	36 (92,3)	3 (7,7)	0,549
Nhóm còn lại (89)	78 (87,6)	11 (12,4)	

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ (PP) khác biệt không có ý nghĩa ở bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* kháng CLR so với nhóm nhạy CLR, kháng LVX so với nhạy LVX và kháng kép so với nhóm còn lại.

3.3.4. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo đặc điểm mô bệnh học

3.3.4.1. Kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.24. Kết quả tiệt trừ *H. pylori* theo đặc điểm mô bệnh học (theo ITT)

Đặc điểm mô bệnh học và và số bệnh nhân được điều trị (n=166)	Kết quả điều trị theo ITT (n,%)		p
	Thành công	Thất bại	
Viêm mạn hoạt động ở hang vị			
Không (7)	7 (100,0)	0 (0,0)	
Nhẹ (85)	69 (81,2)	16 (18,8)	0,378
Vừa-Nặng (74)	58 (78,4)	16 (21,6)	
Viêm mạn hoạt động ở thân vị			
Không (5)	4 (80,0)	1 (20,0)	
Nhẹ (88)	73 (83,0)	15 (17,0)	0,708
Vừa-Nặng (73)	57 (78,1)	16 (21,9)	
Mật độ *H. pylori* ở hang vị			
Không (19)	18 (94,7)	1 (5,3)	
Ít (76)	62 (81,6)	14 (18,4)	0,180
Vừa-Nhiều (71)	54 (76,1)	17 (23,9)	
Mật độ *H. pylori* ở thân vị			
Không (23)	18 (78,3)	5 (21,7)	
Ít (78)	66 (84,6)	12 (15,4)	0,484
Vừa-Nhiều (65)	50 (76,9)	15 (23,1)	
Viêm teo hang vị			
Không (128)	107 (83,6)	21 (16,4)	0,085
Có (38)	27 (71,1)	11 (28,9)	
Viêm teo thân vị			
Không (135)	109 (80,7)	26 (19,3)	0,990
Có (31)	25 (80,6)	6 (19,4)	
Dị sản ruột hang vị			
Không (141)	114 (80,8)	27 (19,2)	0,999
Có (25)	20 (80,0)	5 (20,0)	
Dị sản ruột thân vị			
Không (148)	119 (80,4)	29 (19,6)	0,999
Có (18)	15 (83,3)	3 (16,7)	

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* (ITT) ở nhóm không có *H. pylori* ở hang vị là 94,7% cao hơn ở nhóm có *H. pylori* với mật độ ít là 81,6% và với mật độ vừa - nhiều là 76,1%; ở nhóm bệnh nhân không có viêm teo hang vị là 83,6% cao hơn ở nhóm không có viêm teo hang vị là 71,1%, có giá trị 0,05<p<0,25.

Bảng 3.25. Kết quả tiệt trừ *H. pylori* theo đặc điểm mô bệnh học (theo PP)

Đặc điểm mô bệnh học và và số bệnh nhân được điều trị (n=150)	**Kết quả điều trị theo PP (n,%)**		**p**
	Thành công	**Thất bại**	
Viêm mạn hoạt động ở hang vị			
Không (7)	7 (100,0)	0 (0,0)	
Nhẹ (78)	69 (88,5)	9 (11,5)	0,638
Vừa-Nặng (65)	58 (89,2)	7 (10,8)	
Viêm mạn hoạt động ở thân vị			
Không (4)	4 (100,0)	0 (0,0)	
Nhẹ (80)	73 (91,2)	7 (9,8)	0,638
Vừa-Nặng (66)	57 (86,4)	9 (13,6)	
Mật độ *H. pylori* ở hang vị			
Không (18)	18 (100,0)	0 (0,0)	
Ít (70)	62 (88,6)	8 (11,4)	0,284
Vừa-Nhiều (62)	54 (87,1)	8 (12,9)	
Mật độ *H. pylori* ở thân vị			
Không (19)	18 (94,7)	1 (5,3)	
Ít (72)	66 (91,7)	6 (8,3)	0,317
Vừa-Nhiều (59)	50 (84,8)	9 (15,2)	
Viêm teo hang vị			
Không (117)	107 (91,4)	10 (8,6)	0,121
Có (33)	27 (81,8)	6 (18,2)	
Viêm teo thân vị			
Không (122)	109 (89,3)	13 (10,7)	0,999
Có (28)	25 (89,3)	3 (10,7)	
Dị sản ruột hang vị			
Không (127)	114 (89,8)	13 (10,2)	0,714
Có (23)	20 (87,0)	3 (13,0)	
Dị sản ruột thân vị			
Không (134)	119 (88,8)	15 (11,2)	0,999
Có (16)	15 (93,7)	1 (6,3)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* (PP) ở nhóm bệnh nhân không có viêm teo hang vị là 91,4% tuy cao hơn ở nhóm bệnh nhân có viêm teo hang vị là 81,8%, không có ý nghĩa thống kê, nhưng có giá trị p thấp (p=0,121).

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở các đặc điểm mô bệnh học còn lại: giữa các mức độ viêm mạn hoạt động, giữa các mức mật độ *H. pylori*, giữa có so với không có viêm teo thân vị, giữa có so với không có dị sản ruột, khác biệt không có ý nghĩa.

3.3.4.2. Mối liên quan giữa một số đặc điểm mô học viêm dạ dày mạn và kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori

Bảng 3.26. Liên quan giữa một số đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn và kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Đặc điểm mô bệnh học và và số bệnh nhân được điều trị (n=150)	**OR (95%CI)**	**p**
Mật độ *H. pylori* ở thân vị		
Không (19)	1	
Ít (72)	0,6 (0,1-5,4)	0,658
Vừa-Nhiều (59)	0,3 (0,1-2,6)	0,281
Viêm teo hang vị		
Không (117)	1	
Có (33)	0,4 (0,1-1,3)	0,122
Viêm teo thân vị		
Không (122)	1	
Có (28)	0,9 (0,3-3,8)	0,993
Dị sản ruột hang vị		
Không (127)	1	
Có (23)	0,8 (0,2-2,9)	0,689
Dị sản ruột thân vị		
Không (134)	1	
Có (16)	1,9 (0,2-15,4)	0,551

Nhận xét:

- Đặc điểm bệnh nhân có viêm teo hang vị tuy không liên quan kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*, với OR=0,4 (95% CI 0,1-1,3), nhưng có giá trị p thấp (p=0,122).

- Không có mối liên quan giữa các đặc điểm mô bệnh học còn lại với kết quả tiệt trừ *H. pylori*.

3.3.5. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* và mức độ tuân thủ dùng thuốc

3.3.5.1. Mức độ tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân

Bảng 3.27. Mức độ tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân

Phương pháp phân tích	Mức độ tuân thủ dùng thuốc	Tỷ lệ dùng thuốc (%)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
ITT (n=166)	Tuân thủ kém	<80	5	3,0
	Tuân thủ tốt	≥80	161	97,0
PP (n=150)	Tuân thủ tốt - mức thấp	≥80-≤90	6	4,0
	Tuân thủ tốt - mức cao	>90-100	144	96,0

Nhận xét:

- Trong 166 bệnh nhân phân tích theo ITT: có 97,0% bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt và 3,0% tuân thủ dùng thuốc kém.

- Ở 150 bệnh nhân phân tích theo PP: có 96,0% bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao và 4,0% tuân thủ dùng thuốc tốt - mức thấp.

3.3.5.2. Kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo mức độ tuân thủ dùng thuốc

Bảng 3.28. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo mức độ tuân thủ dùng thuốc

Mức độ tuân thủ dùng thuốc tốt (n=150)	Kết quả điều trị theo PP (n,%)				p
	Thành công		Thất bại		
	n	%	n	%	
Mức thấp (6)	3	50,0	3	50,0	0,017
Mức cao (144)	131	91,0	13	9,0	

Nhận xét: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao đạt 91,0% cao hơn so với nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt - mức thấp đạt 50,0% có ý nghĩa thống kê, với p=0,017.

3.3.5.3. Mối liên quan giữa mức độ tuân thủ dùng thuốc và kết quả tiệt trừ

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa mức độ tuân thủ dùng thuốc tốt và kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Mức tuân thủ dùng thuốc tốt (n=150)	**OR (95%CI)**	**p**
Mức thấp (6) Mức cao (144)	1 10,1 (1,2-80,7)	0,001

Nhận xét: Tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao là yếu tố độc lập, liên quan thuận với tỷ lệ tiệt trừ OR=10,1 (95%CI 1,2-80,7), với p=0,001.

3.3.6. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* và tác dụng phụ của phác đồ

3.3.6.1. Tác dụng phụ của phác đồ EBMT

Bảng 3.30. Tần suất và mức độ tác dụng phụ với phác đồ EBMT

Mức độ tác dụng phụ (n=166)	**Số bệnh nhân gặp tác dụng phụ (n,%)**	**Số sự cố tác dụng phụ (n,%)**
Nhẹ, thoáng qua	100 (60,2)	419 (85,7)
Vừa, không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt hằng ngày	32 (19,3)	62 (12,7)
Nặng, có ảnh hưởng ít đến sức khỏe, sinh hoạt hằng ngày nhưng người bệnh vẫn có thể chịu được và tiếp tục dùng thuốc	1 (0,6)	2 (0,4)
Rất nặng, ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt hằng ngày, buộc phải ngưng thuốc	3 (1,8)(#)	6 (1,2)
Tổng số	136 (81,9)	489 (100,0)

(#): 3 bệnh nhân chịu tác dụng phụ rất nặng buộc phải ngưng dùng thuốc, gồm: 1 bệnh nhân bị buồn nôn và nôn nặng; 1 bệnh nhân ngủ nhiều và mệt mỏi; 1 bệnh nhân chán ăn và mệt mỏi.

Nhận xét:

- Có 136 bệnh nhân gặp tác dụng phụ, chiếm tỷ lệ 81,9%, trong đó 79,5% bệnh nhân gặp tác dụng phụ ở mức độ nhẹ và vừa.

- Có tổng cộng 489 sự cố xảy ra trên 136 bệnh nhân gồm 85,7% sự cố mức độ nhẹ, thoáng qua, xảy ra trên 60,2% bệnh nhân; 1,2% sự cố rất nặng xảy ra trên 1,8% bệnh nhân, buộc phải ngưng thuốc.

Bảng 3.31. Tần suất các tác dụng phụ thường gặp với phác đồ EBMT

Triệu chứng tác dụng phụ	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	83	50,0
Miệng vị kim loại	57	34,3
Buồn nôn	43	25,9
Khô miệng	40	24,1
Chóng mặt	35	21,1
Nhức đầu	34	20,5

Nhận xét:

- Tác dụng phụ mệt mỏi thường gặp nhất, chiếm 50,0% số bệnh nhân.

- Các tác dụng phụ khác cũng khá thường gặp: miệng vị kim loại 34,3%, buồn nôn 25,9%, khô miệng 24,1%, chóng mặt 21,1% và nhức đầu chiếm 20,5%.

3.3.6.2. Kết quả điều trị tiệt trừ theo tác dụng phụ

Bảng 3.32. Kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo tác dụng phụ trên bệnh nhân

Tác dụng phụ	Kết quả điều trị theo phương pháp phân tích					
	ITT (n=166)			PP (n=150)		
	Số bệnh nhân	Thành công n (%)	Thất bại n (%)	Số bệnh nhân	Thành công n (%)	Thất bại n (%)
Không	30	26 (86,7)	4 (13,3)	29	26 (89,7)	3 (10,3)
Có	136	108 (79,4)	28 (20,6)	121	108 (89,3)	13 (10,7)
p	0,451			0,999		

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* giữa bệnh nhân có tác dụng phụ so với bệnh nhân không có tác dụng phụ.

3.3.6.3. Mối liên quan giữa tác dụng phụ và kết quả điều trị tiệt trừ

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tác dụng phụ và kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Tác dụng phụ (n=150)	**OR (95%CI)**	**p**
Có (121)	1	0,999
Không (29)	0,9 (0,2-3,9)	

Nhận xét: Đặc điểm bệnh nhân có gặp tác dụng phụ khi điều trị bằng phác đồ EBMT không liên quan với kết quả điều trị tiệt trừ, với OR=0,9 (95%CI 0,2-3,9).

3.3.7. Các yếu tố liên quan kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT

Bảng 3.34. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT

Đặc điểm bệnh nhân (n=150)		**OR (95%CI)**	**p**
Nhóm tuổi (năm)	<60	1	0,409
	≥60	0,4 (0,1-3,1)	
Giới tính	Nữ	1	0,725
	Nam	1,3 (0,3-5,7)	
Hút thuốc	Không	1	0,409
	Có	0,5 (0,1-2,8)	
Lần điều trị *H. pylori*	Lần 1	1	0,990
	Lần 2	0,9 (0,2-5,6)	
	≥ Lần 3	0,3 (0,1-1,2)	0,097
Viêm teo hang vị	Không	1	0,148
	Có	0,4 (0,1-1,4)	
Tuân thủ dùng thuốc tốt	Mức thấp	1	0,006
	Mức cao	13,4 (2,1-86,7)	

Nhận xét:

- Tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao (>90-100%) là yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với kết quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT phân tích theo PP, có OR=13,4 (95%CI 2,1-86,7), p=0,006 trong phân tích đa biến.

- Đặc điểm bệnh nhân có số lần điều trị từ lần thứ ba trở đi có OR=0,3 (95%CI 0,1-1,2), chưa đạt mức ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến, với p=0,097.

- Các đặc điểm còn lại: tuổi, giới tính, hút thuốc và viêm teo hang vị đều không phải là yếu tố liên quan với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT 10 ngày.

Chương 4
BÀN LUẬN

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kháng sinh clarithromycin, levofloxacin bằng Etest và kết quả tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày trên 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori*.

4.1. PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN CÓ *HELICOBACTER PYLORI*

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

4.1.1.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân

Tuổi trung bình của 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi là 38,8±10,6 tuổi (Phần 3.1.1).

Kết quả tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với Nguyễn Quang Chung (2007) 40,5±9,9 tuổi [6] và Carrilho C (2009) có tuổi trung vị là 37 tuổi [56]. Tuổi trung bình của bệnh nhân của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu nước ngoài như của tác giả Du Y (2014) là 49,4±13,2 [76] và Kalkan IH (2016) là 43,5±13,2 tuổi [118]; sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của Du là bệnh nhân được nội soi lần đầu, gồm cả bệnh nhân có nhiễm và không nhiễm *H. pylori;* đối tượng nghiên cứu của Kalkan chỉ bao gồm bệnh nhân chưa từng điều trị.

Về nhóm tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* ở nhóm tuổi 30-49 gặp nhiều nhất, chiếm tỷ lệ 67,6% (Phần 3.1.1) cao hơn so với bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoà Bình là 51% [1]. Sự khác biệt này có lẽ là do phân bố ngẫu nhiên dân số theo khu vực địa lý, phần khác là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi 100% là bệnh nhân có *H. pylori*, còn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoà Bình chỉ 66,5% bệnh nhân có *H. pylori* (+) [1].

4.1.1.2. Đặc điểm giới tính bệnh nhân

Bệnh nhân nữ trong nghiên cứu chiếm 56,8% cao hơn bệnh nhân nam, chiếm 43,2% như ở Bảng 3.1.

Kết quả này tương đồng với hầu hết các tác giả khác, bệnh nhân nữ chiếm ưu thế hơn nam, tỷ lệ bệnh nhân nữ trong các nghiên cứu của Nguyễn Quang Chung là 60,7% [6], Nguyễn Thị Hoà Bình là 54% [1], Du là 51,2% [76], Tongtawee T là 52,3% [203], Kalkan là 61,0% [118], Carrilho là 67,9% [56] và Koskenpato J ghi nhận bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ thấp, chỉ 36% [126]. Do Marusic M (2013) ghi nhận không có mối liên quan hoặc liên quan không hằng định giữa giới tính với tỷ lệ nhiễm *H. pylori* qua tổng hợp nhiều nghiên cứu [151] và do 100% bệnh nhân nhiễm *H. pylori* không được điều trị tiệt trừ đều tiến triển thành viêm dạ dày mạn [65], nên điều này sẽ dẫn đến việc ghi nhận khuynh hướng giới tính trội khác nhau trong bệnh lý viêm dạ dày mạn có *H. pylori* ở các nghiên cứu khác nhau.

4.1.1.3. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm dạ dày mạn có Helicobacter pylori

- Đặc điểm bệnh nhân có tiền sử điều trị *H. pylori* trong nghiên cứu

Với đặc điểm 75,0% bệnh nhân VDDM có *H. pylori* chưa được điều trị và 25,0% bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại (Bảng 3.1) trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của Karczewska E.: có 78,3% (90/115) bệnh nhân chưa điều trị và 21,7% (25/115) bệnh nhân đã từng điều trị thất bại [120].

- Triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori*

Trong các biểu hiện lâm sàng của bệnh viêm dạ dày mạn có *H. pylori*, triệu chứng đau bụng thượng vị thường gặp nhất, với tỷ lệ 68,8% (Biểu đồ 3.1) tương đương với ghi nhận của Graham là 70% [100], nhưng cao hơn so với Tongtawee 48,6% [203] và thấp hơn nhiều so với Nguyễn Thanh Dung 86,6% [7]. Triệu chứng nôn ói ít gặp nhất, chỉ có ở 9,7% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này cao hơn không đáng kể so với kết quả 8,0% của Tongtawee [203]. Các triệu chứng khác như: đầy bụng chiếm tỷ lệ 55,7%, chướng hơi 47,7%, ợ hơi 46,6% nằm trong khoảng 40-80% như ghi nhận của Graham [100].

4.1.2. Một số đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân viêm dạ dày trên nội soi và có nhiễm *H. pylori* đều có hình ảnh viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học ở cả hang vị và thân vị (Phần 3.1.3). Kết quả này tương tự với của Nguyễn Thị Hoà Bình [1] và Kumar D [129]. Tỷ lệ 100% bệnh nhân viêm mạn cả hang vị và thân vị trong

nghiên cứu của chúng tôi khác với Nguyễn Thanh Dung có 85,57% trường hợp viêm mạn cả hang vị và thân vị, còn lại 9,28% viêm mạn hang vị đơn thuần và 5,15% viêm mạn thân vị đơn thuần [7], có thể là do tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *H. pylori* trong nghiên cứu của Nguyễn Thanh Dung là 63,9% thấp hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%.

Tỷ lệ bệnh nhân có viêm mạn hoạt động hang vị của chúng tôi là 96,0% (Bảng 3.2), tương tự kết quả của Nguyễn Quang Chung là 98,3%, nhưng tỷ lệ bệnh nhân có viêm mạn hoạt động thân vị của chúng tôi là 97,2% cao hơn của Nguyễn Quang Chung là 86,3% [6]. Sự khác biệt có thể do đặc điểm bệnh nhân ở từng khu vực vì cả hai nghiên cứu đều được tiến hành trên những bệnh nhân có *H. pylori*.

Tỷ lệ bệnh nhân có viêm teo hang vị của chúng tôi là 23,3% (Bảng 3.2) thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Quang Chung là 91,5%, nhưng tỷ lệ bệnh nhân có viêm teo thân vị của chúng tôi là 19,9% cao hơn của Nguyễn Quang Chung là 8,6% [6]. Tỷ lệ bệnh nhân có viêm teo ở hang vị của chúng tôi thấp hơn Nguyễn Quang Chung có thể được lý giải là do giới hạn về điều kiện nghiên cứu nên chúng tôi không lấy mẫu sinh thiết ở góc bờ cong nhỏ vị trí IA (Hình 2.2) là nơi thường có tổn thương viêm teo. Tuy nhiên cả hai nghiên cứu cùng có đặc điểm tỷ lệ viêm teo ở hang vị cao hơn ở thân vị, điều này cũng phù hợp với nhận xét của Kim N [123].

Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có *H. pylori* trên mô bệnh học ở hang vị của chúng tôi là 89,2% cao hơn ở thân vị là 86,4% (Bảng 3.2). Kết quả này thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Quang Chung ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có *H. pylori* ở hang vị là 100% và thân vị là 87,2% [6]. Cả hai kết quả đều khá phù hợp với ghi nhận của Genta RM, khi nghiên cứu của tác giả cho thấy tỷ lệ phát hiện có *H. pylori* ở hang vị cao hơn những vùng khác và nhận xét vi khuẩn phân bố ở tất cả các vùng trong dạ dày [87].

Tỷ lệ dị sản ruột và loạn sản ở hang vị của chúng tôi tương ứng là 14,2% và 1,7% (Bảng 3.2) thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Quang ghi nhận là 26,5% và 9,4%, nhưng tỷ lệ dị sản ruột và loạn sản ở thân vị của chúng tôi là 10,2% và 1,1% lại cao hơn của Nguyễn Quang Chung, khi tác giả không phát hiện trường hợp có dị sản và loạn sản ở thân vị [6]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của Nguyễn Quang Chung [6] tương tự nhận xét của Kim N [123] ghi nhận các tổn thương viêm teo, dị sản ở hang vị cũng thường gặp hơn thân vị.

4.2. PHÂN TÍCH KẾT QUẢ KHẢO SÁT *HELICOBACTER PYLORI* ĐỀ KHÁNG CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN BẰNG EPSILOMETER Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

4.2.1. Đặc điểm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR ở nhóm 153 bệnh nhân chung (Bảng 3.3), ở nhóm 118 bệnh nhân chưa từng điều trị (Bảng 3.4) và ở nhóm 35 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại (Bảng 3.5) trong nghiên cứu của chúng tôi là 72,5 - 66,1 và 94,3%, tương ứng.

So sánh tỷ lệ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR trong nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu khác được trình bày ở Bảng 4.1.

4.2.1.1. Đặc điểm chủng Helicobacter pylori đề kháng chung với clarithromycin

Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với CLR ở nhóm bệnh nhân chung mà không đề cập đến tiền sử có điều trị tiệt trừ hay chưa của chúng tôi là 72,5% (Bảng 3.3 và Biểu đồ 3.2) thấp hơn của Tongtawee là 76,2% khi tác giả dùng phương pháp sinh học phân tử để đánh giá đề kháng kiểu gen, giai đoạn 2014-2015 ở Thái Lan [203]; nhưng cao hơn Almeida, Bồ Đào Nha (2014) là 50% [30], Phan Trung Nam (2015) 42,4% [179], Gao W (2010) 37,2% [86] và Karczewska, Ba Lan (2011) 34% [120].

Tỷ lệ đề kháng chung của *H. pylori* với CLR trong giai đoạn 2013-2016 trong nghiên cứu của chúng tôi tuy khá cao nhưng chúng tôi cho là phù hợp.

Trước hết, theo Thung (2016), ở các nước có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* càng cao thì tỷ lệ đề kháng CLR cũng càng cao [202]. Ở nước ta, do tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong cộng đồng dân cư theo khảo sát của Hoàng Thị Thu Hà (2005) cao đến 74,6% [106] nên tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR cũng sẽ cao theo. Hơn nữa, nghiên cứu từ năm 2002 của Lê Đình Minh Nhân (thành phố Hồ Chí Minh) cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng chung với CLR đã cao đến 38,5% [19], cộng với việc bệnh nhân dễ dàng mua thuốc macrolides để tự chữa bệnh trong thời gian qua [20] sẽ góp phần làm gia tăng tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR.

Hơn nữa, hiện tượng tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR ngày càng tăng trong những năm qua không chỉ riêng ở nước ta, mà cũng đang xảy ra ở nhiều nước trên thế giới như Nhật [107], Hàn Quốc [137] và Singapore [35].

Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin ở các nhóm đối tượng bệnh nhân qua các nghiên cứu

Tác giả, năm nghiên cứu	Địa điểm	Số chủng *H.pylori*	Đặc điểm bệnh nhân	Tỷ lệ đề kháng CLR (%)			p
				Chung	Chưa điều trị	Đã điều trị	
Chang, 2009 [59]	Đài Loan	227	-180 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -47 bệnh nhân đã điều trị thất bại với phác đồ có CLR	-(*)	10,6	78,7	<0,001
Karczewska, 2011 [120]	Ba Lan	115	-90 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -25 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ	34,0	21,0	80,0	<0,001
Ahmad N, 2011 [29]	Malaysia	119	-Bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ	-	2,1	-	-
Trần Thanh Bình, 2013 [40]	Việt Nam	103	-Bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ	-	33,0	-	-
Megraud, 2013 [160]	Châu Âu	2204	-Bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ	-	17,5	-	-
Almeida, 2014 [30]	Bồ Đào Nha	180	-103 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -77 bệnh nhân đã điều trị thất bại từ 1-6 lần, trong đó 94,8% dùng CLR	50,0	21,4	88,3	<0,05
Liou JM, 2015, [142]	Đài Loan	1745	-1395 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -192 bệnh nhân đã điều trị thất bại 1 lần với -158 bệnh nhân điều trị thất bại ít nhất 2 lần	-	11,2	61,2(†) 95,5(‡)	<0,001
Shiota, 2015 [192]	Hoa Kỳ	128	-110 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -7 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ	-	14,5	71,4	0,002
Phan Trung Nam, 2015 [179]	Việt Nam	92	-73 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -19 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ	42,4	34,2	73,7	<0,05
Chúng tôi, 2016	Đồng Nai	153	-119 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -35 bệnh nhân đã từng điều trị thất bại	72,5	66,1	94,3	0,001

(*) -: không đề cập; (†): đề kháng ở bệnh nhân sau một lần điều trị thất bại;
(‡): đề kháng ở bệnh nhân sau ít nhất hai lần điều trị thất bại.

Nghiên cứu của Zullo A ghi nhận tỷ lệ đề kháng CLR ở bệnh nhân mắc bệnh dạ dày không loét là 19,1% cao hơn nhóm có loét là 0%, p=0,02 [227]. Phân tích tổng hợp của Francesco cho thấy nhóm bệnh nhân bị bệnh dạ dày không loét có nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR cao hơn nhóm có loét, với OR=1,6 (95%CI 1,3-1,8) [68]. Các tác giả Megraud [160], Wuppenhorst [224] và Zhang [226] cũng ghi nhận kết quả tương tự Francesco [68].

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 100% bệnh nhân viêm dạ dày đơn thuần trên nội soi, nên đây cũng là một trong những lý giải khách quan cho việc ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR cao ở đối tượng này.

4.2.1.2. Đặc điểm chủng Helicobacter pylori đề kháng với clarithromycin ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ của chúng tôi là 66,1% (Bảng 3.4) cao hơn một số nghiên cứu trong nước như của Phan Trung Nam 34,2% [179], Trần Thanh Bình 33% [40] (Bảng 4.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn một số tác giả ngoài nước như Gao 23,8% [86], Almeida 21,4% [30], Megraud (Châu Âu, 2008-2009) 17,5% [160], Chang (Đài Loan) 10,6% [59] và Ahmad (Malaysia) 2,1% [29] (Bảng 4.1).

Lý giải cho sự khác biệt này trước hết là do sự khác nhau về đối tượng bệnh nhân nghiên cứu: nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm bệnh nhân viêm dạ dày có *H. pylori*, khác với tất cả các nghiên cứu còn lại gồm nhiều loại bệnh dạ dày khác nhau như viêm, loét và các bệnh lý DDTT khác. Đây là điểm giải thích phù hợp do nhiều nghiên cứu như của Megraud [160], Chang [59] và phân tích tổng quan của De Francesco V (2010) [68] cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân không loét cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân có loét.

Tiếp đến là việc tiêu thụ thuốc kháng sinh CLR: trong thực tế, do 78% bệnh nhân ở nước ta có thể dễ dàng mua thuốc kháng sinh mà không cần đơn [20], trong đó có các thuốc kháng sinh nhóm macrolides như erythromycin, azithromycin và CLR để điều trị ngoại trú cho các bệnh lý không do *H. pylori* như nhiễm trùng hô hấp, tai mũi họng, … đã góp phần làm tăng chỉ số DDD (Defined Daily Dose per 1000 inhabitants - liều xác định hằng ngày trên 1000 dân) và làm gia tăng *H. pylori*

đề kháng với CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị [48], [160]. Nhờ kiểm soát được việc sử dụng macrolides nên Đài Loan đã giảm được chỉ số DDD: vào năm 1997 là 1,12 đến năm 2008, giảm xuống còn 0,19; vì thế khu vực này có tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ vẫn còn thấp ổn định, là 7,9% [142].

Mặc khác, một số nghiên cứu dùng ngưỡng xác định đề kháng CLR với MIC >1 µg/ml (thay vì ≥1 µg/ml), cũng góp phần làm tỷ lệ đề kháng của các nghiên cứu đó thấp hơn chúng tôi, như tác giả Almeida [30] và Selgrad [189].

Trong các nghiên cứu ở Bảng 4.1, một số tác giả ghi nhận tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ thấp hơn 15% như Chang [59], Liou [142], Shiota [192] và đặc biệt Ahmad (2011) ghi nhận tỷ lệ đề kháng CLR rất thấp, chỉ 2,1% ở Malaysia - đây là một thuận lợi trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở các nước này vì phác đồ ba thuốc chuẩn vẫn là chọn lựa hiệu quả [147].

4.2.1.3. Đặc điểm chủng Helicobacter pylori đề kháng với clarithromycin ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR ở bệnh nhân đã điều trị tiệt trừ thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi là 94,3% (Bảng 3.5), tương đương với tỷ lệ đề kháng CLR 94,3% (năm 2007) và tỷ lệ đề kháng trung bình 94,1% giai đoạn 2007-2011 do tác giả Tay CY và Marshall BJ nghiên cứu ở Tây Úc [200]; cũng tương tự tỷ lệ 95,5% ở bệnh nhân đã thất bại từ hai lần trở lên của Liou (2015) [142].

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR sau điều trị thất bại của chúng tôi cao hơn so với Chang 78,7% [59], Karczewska 80% [120], Almeida 88,3% [30], Shiota 71,4% [192], Phan Trung Nam 73,7% [179] và tỷ lệ 61,2% ở đối tượng bệnh nhân sau một lần thất bại trong nghiên cứu của Liou (2015) [142], như Bảng 4.1.

Sự khác biệt này trước hết là do trong nghiên cứu của chúng tôi có 25% bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại từ 1-7 lần, đây là một trong những yếu tố làm gia tăng chủng *H. pylori* đề kháng CLR [189],[192]. Boyanova nhận định tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR sẽ tăng cao hơn gấp 3 lần ở bệnh nhân sau thất bại tiệt trừ so với bệnh nhân chưa điều trị [48]. Nghiên cứu của Selgrad cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR tăng theo số lần điều trị: ở bệnh nhân chưa điều trị là

7,5%, điều trị một lần là 63,2% và điều trị ≥2 lần là 75,4% [189]. Tỷ lệ đề kháng thứ phát với CLR cũng tăng dần theo thời gian như Gao ghi nhận, từ mức 28,6% (năm 2000) tăng lên 88,9% (2006-2007) và tăng đến 100% vào năm 2009 [86].

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại của chúng tôi là 94,3% cao hơn so với ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ là 66,1%, với p=0,001 (Bảng 3.6). Sự khác biệt này tương tự với nhiều nghiên cứu khác cũng được so sánh ở Bảng 4.1: tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại cao hơn so với ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ, có ý nghĩa thống kê, trong nhiều nghiên cứu, với p<0,05 [30],[59],[120], [142],[179],[192].

Nghiên cứu của chúng tôi ở Đồng Nai có tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR 66,1% ở bệnh nhân chưa từng điều trị; của Phan Trung Nam ở miền Trung: 34,2% [18], Lê Đình Minh Nhân ở miền Nam 38,5% [19] và Trần Thanh Bình ở cả miền Nam và miền Bắc là 33% [40], đều cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở nước ta đều cao hơn 15-20%. Dựa vào hướng dẫn Maastricht IV và căn cứ vào dữ kiện *H. pylori* đề kháng kháng sinh trên đây, chúng tôi cho rằng cần khuyến cáo không nên dùng phác đồ ba thuốc có CLR trong điều trị kinh nghiệm đầu tay hiện nay ở nước ta, trừ khi có bằng chứng vi khuẩn nhạy cảm với CLR hoặc phác đồ chứng tỏ vẫn còn hiệu quả trong thực tế, thay vào đó nên chọn phác đồ bốn thuốc có hoặc không có bismuth [147].

Trong thời gian sớm nhất nước ta nên tổ chức các khảo sát với quy mô khu vực hoặc quốc gia về tình hình đề kháng kháng sinh của *H. pylori* như ở Châu Âu [160], Thái Lan [214], Trung Quốc [226], Ba Lan [120], Đài Loan [142], … đã tiến hành, để có bằng chứng cho chiến lược điều trị tiệt trừ *H. pylori* như đã được khuyến cáo từ đồng thuận Maastricht III [145].

4.2.2. Đặc điểm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với levofloxacin

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở nhóm 154 bệnh nhân chung là 40,3% (Bảng 3.3 và Biểu đồ 3.2) , ở nhóm 119 bệnh nhân chưa từng điều trị là 37,8% (Bảng 3.4) và ở nhóm 35 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi là 48,6% (Bảng 3.5). So sánh tỷ lệ bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX trong nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu khác (Bảng 4.2).

4.2.2.1. Đặc điểm chủng Helicobacter pylori đề kháng chung với levofloxacin

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở 154 bệnh nhân chung, không đề cập đến tiền sử đã điều trị tiệt trừ hay chưa là 40,3% (Bảng 3.3).

Tỷ lệ đề kháng LVX chung trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Phan Trung Nam 41,3% (miền Trung Việt Nam) [179], nhưng thấp hơn so với của các tác giả Rajper S là 62,3% (Pakistan) [183] và Gao là 50,3% (Trung Quốc) [86].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn không đáng kể so với của Almeida 33,9% [30], Shiota 31,3% [192] nhưng cao hơn nhiều so với tác giả Karczewska ghi nhận tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX chỉ 5% [120]. Tỷ lệ đề kháng chung với LVX của chúng tôi cao là do hai đối tượng bệnh nhân chưa từng điều trị và bệnh nhân đã từng điều trị thất bại đều có tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX cao.

4.2.2.2. Đặc điểm chủng Helicobacter pylori đề kháng với levofloxacin ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,8% (Bảng 3.4) thấp hơn kết quả của Zhang (Bắc Kinh) giai đoạn 2013-1014 là 54,8% [226].

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của Phan Trung Nam 35,6% [179] (Bảng 4.2), của Gao là 36,9% [86], của Zhang giai đoạn 2009-2010 là 34,5% [226] và của Shokrzadeh L là 30,6% [193].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác như của Megraud là 14,1% [160], Trần Thanh Bình 18,4% [40], Selgrad 11,7% [189], Chang 9,4% [59], Liou 8,8% [142], Vilaichone 7,2% [214], Karczewska 2% [120] và Ahmad 1% [29] (Bảng 4.2). Tỷ lệ chủng *H. pylori* ≤10% ở các nước và khu vực như Đài Loan, Thái Lan, Ba-lan và Malaysia sẽ là một thuận lợi khi sử dụng phác đồ ba thuốc có LVX trong điều trị tiệt trừ [60],[152].

Sự khác biệt về kết quả nghiên cứu có thể trước hết là do sự khác nhau về thời gian nghiên cứu [48]: nghiên cứu của chúng tôi tiến hành gần đây hơn (2014-2016) so với các nghiên cứu khác (trước năm 2012), chẳng hạn Liou dùng số liệu từ năm 2000-2012 và công bố năm 2015 [142].

Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng levofloxacin ở các nhóm đối tượng bệnh nhân qua các nghiên cứu

Tác giả, năm nghiên cứu	Địa điểm	Số chủng *H.pylori*	Đặc điểm bệnh nhân	Tỷ lệ đề kháng LVX (%)			p
				Chung	Chưa điều trị	Đã điều trị	
Chang, 2009 [59]	Đài Loan	227	-180 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -47 bệnh nhân đã điều trị tiệt trừ thất bại với phác đồ có CLR	-(*)	9,4	17,0	>0,05
Karczewska, 2011 [120]	Ba Lan	115	-90 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -25 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ	5,0	2,0	16,0	0,006
Ahmad, 2011 [29]	Malaysia	119	-Bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ	-	1,0	-	-
Trần Thanh Bình, 2013 [40]	Việt Nam	103	-Bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ	-	18,4	-	-
Megraud, 2013 [160]	Châu Âu	2204	-Bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ	-	14,1	-	-
Almeida, 2014 [30]	Bồ Đào Nha	180	-103 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -77 bệnh nhân đã điều trị tiệt trừ thất bại từ 1-6 lần (94,8% dùng CLR)	33,9	26,2	44,2	<0,05
Liou, 2015, [142]	Đài Loan	1745	-1395 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -192 bệnh nhân điều trị thất bại 1 lần -158 bệnh nhân điều trị thất bại ít nhất 2 lần	-	8,8	14,4(†) 60,3(‡)	<0,05
Shiota, 2015 [192]	Hoa Kỳ	128	-110 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -7 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ	31,3	29,1	71,4	0,03
Phan Trung Nam, 2015 [179]	Việt Nam	92	-73 bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ -19 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ	41,3	35,6	63,2	<0,05
Chúng tôi, 2016	Đồng Nai	154	-119 bệnh nhân chưa từng điều trị -35 bệnh nhân đã điều trị thất bại	40,3	37,8	48,6	0,254

(*) -: không đề cập; (†): đề kháng LVX ở bệnh nhân sau một lần điều trị thất bại; (‡): đề kháng LVX ở bệnh nhân sau ít nhất hai lần điều trị thất bại.

Phần khác, tương tự như với kháng sinh CLR, việc bệnh nhân ngoại trú ở nước ta dễ dàng dùng thuốc có FLQ cho các bệnh lý như viêm nhiễm niệu dục và hô hấp [20], trong đó các kháng sinh nalidixic acid, ciprofloxacin và ofloxacin được sử dụng khá phổ biến, có thể dẫn đến đề kháng chéo với LVX [40], đã góp phần làm tăng chỉ số DDD và làm gia tăng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân chưa từng điều trị [48],[160],[200].

Do hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ ba thuốc có levofloxacin (PAL) đạt cao khi tỷ lệ đề kháng nguyên phát với LVX còn thấp ≤10%, nên Marzio và Chen đã đề nghị có thể dùng phác đồ ba thuốc có LVX như là phác đồ đầu tiên mà không cần làm kháng sinh đồ ở những khu vực này [60],[152]. Tuy nhiên, do đề kháng FLQ (trong đó có LVX) dễ dàng mắc phải [200] nên LVX chỉ được khuyến cáo dùng tiệt trừ *H. pylori* sau thất bại lần đầu, nhưng cần cân nhắc tỷ lệ đề kháng LVX trong khu vực hoặc khi có bằng chứng nhạy cảm với LVX [147]. Tác giả Graham cũng khuyến cáo không nên dùng phác đồ có FLQ để tiệt trừ *H. pylori* ở khu vực có tỷ lệ đề kháng FLQ vượt quá 10% [103].

4.2.2.3. Đặc điểm chủng Helicobacter pylori đề kháng với levofloxacin ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại của chúng tôi là 48,6% (Bảng 3.5).

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân sau điều trị thất bại của chúng tôi tương tự của Almeida là 44,2% (Bảng 4.2) [30], nhưng thấp hơn so với của Gao là 73,3% [86], Shiota 71,4% [192], Phan Trung Nam 63,2% [179] và nghiên cứu của Liou cho thấy tỷ lệ 60,3% chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân đã điều trị thất bại ít nhất hai lần [142] (Bảng 4.2).

Tuy cùng đánh giá ở bệnh nhân sau điều trị thất bại, nhưng chỉ một số ít nghiên cứu nêu rõ trong phác đồ sử dụng điều trị trước đó có chứa LVX hay không, như Shiota [192], trong khi điều này rất có ý nghĩa với việc chủng *H. pylori* đề kháng LVX. Theo Boyanova, việc sử dụng phác đồ có chứa LVX để điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân nhưng thất bại sẽ làm gia tăng khả năng chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở đối tượng này [48], điều này có nghĩa rằng cùng là các bệnh nhân có tiền sử điều trị

tiệt trừ thất bại như nhau nhưng nếu bệnh nhân đã dùng phác đồ trước đó có chứa LVX mới có mối liên quan đến vấn đề chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở thời điểm hiện tại, còn những bệnh nhân dù đã qua điều trị thất bại nhưng phác đồ không chứa LVX thì không có ảnh hưởng đến chủng *H. pylori* mà bệnh nhân vẫn còn đang nhiễm.

Thật vậy, nghiên cứu của Chang cho thấy tỷ lệ đề kháng LVX sau điều trị thất bại bằng các phác đồ không chứa LVX là 17%, tuy cao hơn so với bệnh nhân chưa từng điều trị là 9,4%, nhưng không có ý nghĩa [59]. Khi Shiota so sánh tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại (mà không quan tâm đến việc đã dùng phác đồ có LVX hay không) so với ở bệnh nhân chưa điều trị, thì nhận thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân sau điều trị thất bại tuy cao hơn so với ở bệnh nhân chưa điều trị, nhưng không có ý nghĩa. Tuy nhiên, khi phân tích ở khía cạnh khác, đề cập đến vấn đề tiền sử bệnh nhân có hay không dùng LVX, Shiota ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân có tiền sử dùng LVX cao hơn ở nhóm bệnh nhân chưa từng sử dụng LVX, có ý nghĩa [192].

Maastricht IV khuyến cáo dùng phác đồ ba thuốc có FLQ để điều trị lần 2 theo kinh nghiệm cho bệnh nhân sau thất bại lần đầu [147]. Tuy nhiên, do khả năng chủng *H. pylori* trở nên đề kháng LVX sau khi bệnh nhân đã dùng LVX vì bất cứ bệnh lý gì, nên phác đồ này không nên chỉ định cho người bệnh đã dùng FLQ trước đó [81],[103],[147]; hơn nữa do thực tế kết quả tiệt trừ *H. pylori* thấp ở vùng có tỷ lệ đề kháng FLQ cao hơn 10%, nên phác đồ ba thuốc có FLQ không nên chỉ định cho bệnh nhân ở những khu vực này, trừ khi có bằng chứng nhạy cảm [152].

Ở bệnh nhân chưa điều trị, tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với LVX từ nghiên cứu đề kháng kháng sinh của chúng tôi là 37,8%, của Trần Thanh Bình là 18,4% [40] và của Phan Trung Nam là 35,6% [179]. Ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại, tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với LVX của chúng tôi là 48,6%, của Phan Trung Nam là 63,2% [179] và của Đinh Cao Minh là 25,5% [17]. Nghiên cứu của chúng tôi cùng với kết quả các nghiên cứu trong nước [17],[40],[179] cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX đều cao hơn 10%. Với việc áp dụng khuyến cáo không nên chọn phác đồ ba thuốc có LVX ở khu vực có tỷ lệ đề kháng LVX cao hơn 10% [103], nên vấn

đề chọn phác đồ ba thuốc có LVX để điều trị lần hai theo kinh nghiệm ở nước ta có thể không còn phù hợp, và một lần nữa đây là cơ hội để chỉ định phác đồ PBMT.

4.2.3. Đặc điểm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng kép với cả clarithromycin và levofloxacin

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng kép với cả CLR lẫn LVX ở 153 bệnh nhân chung (Bảng 3.3), ở 118 bệnh nhân chưa từng điều trị (Bảng 3.4) và ở 35 bệnh nhân đã từng điều trị thất bại (Bảng 3.5) khá cao: 30,7- 26,3 và 45,7%, tương ứng.

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng kép chung với CLR-LVX của chúng tôi là 30,7% (Bảng 3.3 và Biểu đồ 3.2) cao hơn của Almeida là 22,8% [30], Phan Trung Nam 5,4% [179] (Bảng 4.3), điều này được lý giải là do tỷ lệ đề kháng riêng với từng loại kháng sinh CLR hoặc LVX trong nghiên cứu của chúng tôi vốn đã cao nên dẫn đến sự kết hợp tỷ lệ đề kháng cả CLR lẫn LVX cũng cao theo.

Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* đề kháng kép với clarithromycin và levofloxacin ở các nhóm đối tượng bệnh nhân qua các nghiên cứu

Tác giả, năm nghiên cứu	**Địa điểm**	**Số chủng *H.pylori***	**Tỷ lệ kháng kép với CLR-LVX (%)**			**p**
			Chung	**Chưa điều trị**	**Đã điều trị**	
Chang, 2009 [59]	Đài Loan	227	- (*)	1,1	10,6	<0,05
Almeida, 2014 [30]	Bồ Đào Nha	180	22,8	8,7	41,6	<0,05
Phan Trung Nam, 2015 [179]	Miền Trung	92	5,4	4,1	10,5	<0,05
Chúng tôi, 2016	Đồng Nai	153	30,7	26,3	45,7	0,029

(*) - : không đề cập.

Tỷ lệ đề kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ của chúng tôi là 26,3% (Bảng 3.4) cũng cao hơn của Almeida là 8,7% [30], Phan Trung Nam là 4,1% [179], Zhang là 3,5% (giai đoạn 2009-2010), 4,2% (giai đoạn 2013-2014) [226] và Chang là 1,1% [59].

Đề kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân sau điều trị tiệt trừ thất bại của chúng tôi 45,7% tương tự của Almeida là 41,6% [30] nhưng cao hơn kết quả của Phan Trung Nam 10,5% [179] và của Chang 10,6% [59].

Tỷ lệ đề kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân sau điều trị tiệt trừ thất bại của chúng tôi cao hơn ở bệnh nhân chưa từng điều trị, có ý nghĩa thống kê, p=0,029; so sánh này tương tự với các tác giả khác (Bảng 4.3) như Almeida 41,6% so với 8,7% [30], Phan Trung Nam 10,5% so với 4,1% [179] và Chang 10,6 so với 1,1% [59], đều có ý nghĩa, với p<0,05.

Do kháng sinh CLR đóng vai trò quan trọng trong phác đồ điều trị *H. pylori* cho bệnh nhân lần đầu và LVX có vai trò quan trọng trong phác đồ điều trị sau thất bại lần đầu [147], nên việc *H. pylori* có tỷ lệ đề kháng cao với chỉ một trong hai kháng sinh này đã là một vấn đề nan giải trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng kép với CLR-LVX khá cao, nên khi chọn một phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho nhóm bệnh nhân này không nên bao gồm CLR hoặc LVX hoặc cả CLR và LVX là cần thiết, vì thế với nhóm bệnh nhân này, phác đồ PBMT lại là một chọn lựa phù hợp.

4.2.4. Phân tích đặc điểm bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin và một số yếu tố liên quan

4.2.4.1. Tuổi bệnh nhân và đề kháng clarithromycin

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với CLR ở nhóm tuổi <30 (17-29 tuổi) là 51,7% (Biểu đồ 3.3) thấp hơn so với ở nhóm ≥30 tuổi là 77,4%, p=0,005 (Bảng 3.7). Nhóm tuổi ≥30 là yếu tố nguy cơ độc lập, có mối liên quan thuận với đề kháng chung với kháng sinh CLR, có OR=3,2 (95%CI 1,4-7,4) khi phân tích đơn biến và OR=3,2 (95%CI 1,3-7,7), p=0,011 khi phân tích đa biến (Bảng 3.8).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Biểu đồ 3.3 và Bảng 3.7) tương tự như một phần nhận xét của Ji Z qua phân tích 9.687 chủng *H. pylori* được làm kháng sinh đồ với CLR giai đoạn 2009-2014, tác giả ghi nhận tỷ lệ đề kháng CLR ở nhóm bệnh nhân <30 tuổi và 51-70 tuổi thấp hơn các nhóm còn lại [117], trong khi chúng tôi chỉ phân tích sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi và nhận thấy tỷ lệ đề kháng CLR ở nhóm bệnh nhân <30 tuổi thấp hơn nhóm ≥30 tuổi.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự của Almeida khi tác giả ghi nhận nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân >40 tuổi cao hơn so với nhóm <40 tuổi, có OR=2,23 (95%CI 1,21-4,12), p=0,014 [30]; cũng tương tự Vilaichone, khi tác giả dựa vào việc ghi nhận nhóm tuổi ≥40 có tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR 100% cao hơn nhóm <40 tuổi là 0% (p=0,04) và cho rằng đặc điểm tuổi ≥40 là yếu tố dự đoán đề kháng CLR ở Thái Lan [214], tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi có khả năng nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR bắt đầu ở mức tuổi thấp hơn (≥30 tuổi).

Nhận xét của chúng tôi tương tự như Shiota [192] và Megraud [160]: ở nhóm tuổi cao hơn tuy có tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR cao hơn so với nhóm nhỏ tuổi, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, Shiota ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở nhóm ≥60 (19,5%) cao hơn nhóm <60 (11,8%), p=0,25 [192] và Megraud ghi nhận tuy nhóm bệnh nhân >50 tuổi có nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR cao hơn so với nhóm <50 tuổi, nhưng giá trị OR không có ý nghĩa, OR=1,13 (95%CI 0,89-1,44) [160].

Việc gia tăng tiêu thụ kháng sinh macrolides và FLQ cho các bệnh lý nhiễm trùng hô hấp và tiết niệu làm tăng khả năng tích lũy sự phơi nhiễm của chủng *H. pylori* với các thuốc này, có thể giải thích vì sao đề kháng với CLR và LVX lại cao hơn ở người lớn tuổi hơn [30].

4.2.4.2. Giới tính bệnh nhân và đề kháng clarithromycin

Tỷ lệ đề kháng chung với CLR ở giới nữ 79,3% cao hơn nam 63,6%, có ý nghĩa thống kê, p=0,031 (Bảng 3.7). Khi phân tích đơn biến (Bảng 3.8) giới nam là yếu tố liên quan nghịch, có nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng chung với CLR thấp hơn so với giới nữ, có OR=0,5 (95%CI 0,2-0,9), tuy nhiên yếu tố này không còn có ý nghĩa khi phân tích đa biến.

Điều này cũng phù hợp với ghi nhận của một số tác giả cho thấy tỷ lệ đề kháng CLR ở bệnh nhân nữ cao hơn so với bệnh nhân nam, tuy chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê, như nghiên cứu của Chang: tỷ lệ đề kháng CLR ở bệnh nhân nữ là 14,6% cao hơn nam 6,0% [59], Zhang: nữ 51,6% cao hơn nam 46,6% [226], Vilaichone: nữ 66,7% cao hơn nam 33,3% [214], đều không có ý nghĩa.

Khi phân tích đa biến, giới nữ không còn là yếu tố nguy cơ với đề kháng CLR trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng vẫn còn có ý nghĩa trong nghiên cứu của các tác giả Megraud [160] và Wuppenhorst [224]. Tác giả Megraud ghi nhận giới nữ là yếu tố nguy cơ đề kháng CLR, với OR=1,40 (95%CI 1,10-1,78) [160] và Wuppenhorst ghi nhận giới nam ít nguy cơ đề kháng CLR hơn nữ, với OR=0,51 (95%CI 0,37-0,70) [224].

Các so sánh trên chứng tỏ giới nữ có khuynh hướng nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR cao hơn nam, nhưng mối liên quan này không hằng định.

4.2.4.3. Tiền sử điều trị Helicobacter pylori thất bại và đề kháng clarithromycin

Bệnh nhân có tiền sử điều trị tiệt trừ thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR là 94,3% cao hơn so với bệnh nhân chưa từng điều trị là 66,1%, p=0,001 (Bảng 3.7).

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân sau điều trị thất bại của chúng tôi tương tự như của Tay và Marshall là 94,1% [200].

Khi so sánh tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân sau điều trị thất bại và ở bệnh nhân chưa từng điều trị của chúng tôi cao hơn một số kết quả nghiên cứu khác, chẳng hạn so sánh tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR sau điều trị thất bại của chúng tôi là 94,3% cao hơn của Almeida là 88,3% [30] và tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị của chúng tôi là 66,1% cũng cao hơn của Almeida là 21,4% [30], nhưng cả hai nghiên cứu giống nhau ở chỗ tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân sau điều trị thất bại (94,3% và 88,3%) đều cao hơn tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị (66,1% và 21,4%) có ý nghĩa thống kê [30].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tiền sử đã từng điều trị thất bại là yếu tố nguy cơ độc lập với nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR (Bảng 3.8), đều có ý nghĩa cả trong phân tích đơn biến, với OR=8,5 (95%CI 1,9-37,1) và trong phân tích đa biến, với OR=7,7 (95%CI 1,7-34,7).

Kết quả này phù hợp với ghi nhận bệnh nhân đã qua thất bại tiệt trừ có nguy cơ đề kháng CLR cao hơn bệnh nhân chưa từng điều trị của một số tác giả như: Shiota với OR=11,37 (95%CI 1,79-72,21) [192], Wuppenhorst với OR=21,41 (95%CI 15,42-29,74) [224] và Lee với OR=7,14 (95%CI 3,33-15,34) [137].

Các nghiên cứu của Shiota [192], Wuppenhorst [224] và Lee [137] chỉ đề cập đến tiền sử có điều trị tiệt trừ *H. pylori* hay chưa mà không đề cập đến vấn đề bệnh nhân có dùng phác đồ có chứa CLR hay không. Trong khi đó, tác giả McMahon khi phân tích liên quan giữa tiền sử bệnh nhân có dùng CLR với nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR, cho thấy bệnh nhân có tiền sử điều trị CLR là yếu tố nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR, với OR=7,1 (95%CI 1,8-90,1); không những thế, tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR còn tăng theo số lần dùng macrolides [154].

4.2.5. Phân tích đặc điểm bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng levofloxacin và một số yếu tố liên quan

4.2.5.1. Tuổi bệnh nhân và đề kháng levofloxacin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với LVX ở nhóm bệnh nhân ≥40 tuổi là 50,0% cao hơn ở nhóm <40 tuổi là 34,0%, p=0,049 (Bảng 3.9).

Nhận xét về nhóm bệnh nhân tuổi nhỏ hơn có tỷ lệ đề kháng LVX thấp hơn nhóm lớn tuổi của chúng tôi tương tự với các tác giả Ji [117] và Zullo [227]. Ngưỡng tuổi mà chúng tôi ghi nhận sự khác biệt tỷ lệ đề kháng LVX là 40 tuổi cao hơn so với tác giả Ji ghi nhận sự khác biệt ở nhóm tuổi nhỏ hơn: tỷ lệ đề kháng LVX ở nhóm bệnh nhân <30 tuổi thấp hơn các nhóm tuổi còn lại, với p<0,001 [117]; nhưng lại thấp hơn so với Zullo: tỷ lệ đề kháng LVX ở nhóm bệnh nhân ≤45 tuổi là 14,4% thấp hơn nhóm >45 tuổi là 28,4%, với p=0,048 [227].

Tuy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với LVX ở nhóm bệnh nhân ≥40 tuổi cao hơn ở nhóm <40 tuổi có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.9), nhưng khi phân tích đơn biến và đa biến, chúng tôi nhận thấy đặc điểm nhóm tuổi ≥40 không phải là yếu tố nguy cơ đề kháng LVX (Bảng 3.10).

Trong khi đó một số tác giả khác tìm thấy có mối liên quan giữa tuổi bệnh nhân với đề kháng LVX như nghiên cứu của Megraud: tuổi >50 là yếu tố nguy cơ đề kháng LVX, với OR=1,51 (95%CI 1,09-2,09) [160]; của Zhang: nguy cơ đề kháng LVX cao ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi (36-50, 51-75 tuổi) so với nhóm nhỏ tuổi (18-35), OR=1,199 (95%CI 1,053-1,365) [226] và tác giả Liou: bệnh nhân ở nhóm tuổi ≥50 tuổi có nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX cao hơn nhóm <50 tuổi, với OR=1,57 (95%CI 1,06-2,35) [142].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm tuổi ≥40 tuy không phải là yếu tố nguy cơ đề kháng LVX, khác với Megraud xác định tuổi >50 [160] và Liou xác định tuổi ≥50 là yếu tố nguy cơ đề kháng LVX [142], nhưng chúng tôi ghi nhận giá trị p khá thấp (p=0,057) trong phân tích đa biến, điều này gợi ý nên phân tích vấn đề này thêm ở một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn để phát hiện sự liên quan.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ đề kháng chung với LVX tăng dần khi nhóm tuổi tăng dần, từ thấp nhất ở nhóm bệnh nhân 17-29 tuổi đến cao nhất ở nhóm ≥60 tuổi, có tính khuynh hướng, p=0,019 (Biểu đồ 3.4), tương tự ghi nhận của Phan Trung Nam [179]. Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX tăng ở bệnh nhân lớn tuổi là do việc sử dụng kháng sinh này để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu, một bệnh lý rất thường gặp ở nhóm tuổi này [117],[160].

4.2.5.2. Giới tính bệnh nhân và đề kháng levofloxacin

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với LVX của chúng tôi (Bảng 3.9) ở giới nữ là 44,8% tuy cao hơn giới nam 34,3%, nhưng không có ý nghĩa. Giới tính cũng không gây ra sự khác biệt về nguy cơ đề kháng chung với LVX khi phân tích đơn biến và đa biến (Bảng 3.10).

Kết quả này từ nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nhiều tác giả khác như Megraud [160], Vilaichone [214], Lee [137], Carothers [55] và của Trần Thanh Bình [40] cũng không ghi nhận liên quan giữa giới tính và đề kháng LVX.

Tuy nhiên, khác với chúng tôi, mặc dù cũng cùng ghi nhận tỷ lệ đề kháng LVX ở nữ cao hơn nam nhưng kết quả phân tích của Phan Trung Nam lại cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở giới nữ là 55,8% cao hơn giới nam 28,6%, có ý nghĩa thống kê [179]. Phân tích của các tác giả Wuppenhorst [224] và Zhang [226] cũng cho thấy giới nữ là yếu tố nguy cơ đề kháng LVX so với nam, cũng được lý giải là do giới nữ thường được chỉ định dùng FLQ để điều trị các bệnh nhiễm trùng niệu-dục [224].

4.2.5.3. Tiền sử điều trị Helicobacter pylori thất bại và đề kháng levofloxacin

Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa tỷ lệ đề kháng LVX với đặc điểm bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại hay chưa từng được điều trị (Bảng 3.9).

Kết quả phân tích đơn biến và đa biến của chúng tôi cho thấy tiền sử điều trị thất bại (mà không quan tâm đến phác đồ đã dùng có chứa LVX hay không) cũng không phải là yếu tố nguy cơ đề kháng LVX (Bảng 3.10).

Kết quả này khác với của Wuppenhorst [224], với số liệu được thu thập từ năm 2001-2012 và của Lee [137] có số liệu giai đoạn 2003-2012, khi các tác giả đã tìm thấy tiền sử điều trị tiệt trừ là yếu tố liên quan có ý nghĩa với chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên cả hai nghiên cứu đều không nêu rõ đặc điểm của phác đồ đã sử dụng trước đó cho bệnh nhân nhưng điều trị này thất bại có chứa LVX hay không.

Kết quả phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Shiota khi phân tích ban đầu tác giả cho thấy yếu tố tiền sử có điều trị *H. pylori* chỉ có ý nghĩa trong phân tích đơn biến và không còn ý nghĩa trong phân tích đa biến, với OR=3,83 (95%CI 0,60-24,36); nhưng khi phân tích sâu hơn tác giả lại tìm thấy tiền sử có sử dụng FLQ là yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với khả năng bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX trong cả phân tích đơn và đa biến [192]. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Boyanova khi lý giải khả năng chủng *H. pylori* mà bệnh nhân bị nhiễm dễ mắc phải đề kháng với LVX sau khi bệnh nhân được điều trị với phác đồ ba thuốc có LVX nhưng thất bại [48].

4.2.6. Phân tích đặc điểm nồng độ ức chế tối thiểu của clathromycin và levofloxacin trên các chủng *Helicobacter pylori* đề kháng

4.2.6.1. Phân tích đặc điểm nồng độ ức chế tối thiểu của clathromycin trên các chủng Helicobacter pylori đề kháng

Trong 111 chủng đề kháng CLR, có 79,3% giá trị MIC của các chủng *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức 1-64 µg/ml (Bảng 3.11), tương tự Trần Thanh Bình, có 61,8% (21/34) chủng kháng CLR với mức MIC <64 µg/ml [40].

Trong các chủng đề kháng CLR, tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với mức độ cao (MIC ≥256 µg/ml) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 18,9% (Bảng 3.11), cũng tương tự kết quả của Trần Thanh Bình là 23,5% [40], nhưng thấp hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của Shiota là 66,7% [192] và của Elviss là 67% [77].

Như vậy, hai nghiên cứu trong nước của Trần Thanh Bình [40] và của chúng tôi cho thấy khi các chủng *H. pylori* đề kháng CLR thì có khuynh hướng phân bố MIC tập

trung phần lớn ở mức từ 1-64 µg/ml, còn lại chỉ có khoảng <25% (18,9% và 23,5%) chủng đề kháng mức độ cao; nhận định này khác với kết quả của Shiota [192], cho thấy có 66,7% số chủng *H. pylori* đề kháng CLR có phân bố MIC tập trung chủ yếu ở nhóm đề kháng mức độ cao ≥256 µg/ml. Sự khác biệt về cách phân bố MIC của các chủng *H. pylori* đề kháng CLR giữa các nghiên cứu có thể là do sự khác nhau về đặc điểm đề kháng của các chủng *H. pylori* và thói quen sử dụng kháng sinh ở từng khu vực, điều này cũng cần được đánh giá sâu hơn. Elviss cho rằng vấn đề điều trị tiệt trừ các chủng *H. pylori* có MIC đề kháng mức độ cao với kháng sinh, đặc biệt với CLR và MTZ, sẽ rất khó khăn [77].

4.2.6.2. Phân tích đặc điểm nồng độ ức chế tối thiểu của levofloxacin trên các chủng Helicobacter pylori

Trong 62 chủng *H. pylori* đề kháng LVX trong nghiên cứu của chúng tôi, ngược lại với hiện tượng phần lớn chủng *H. pylori* khi có đề kháng với CLR thường chỉ đề kháng với mức MIC thấp, thì hầu hết (83,9%) các chủng *H. pylori* khi đề kháng với LVX lại đề kháng mức độ cao, với MIC ≥32 µg/ml (Bảng 3.12).

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX mức độ cao 83,9% của chúng tôi cao hơn không đáng kể so với kết quả của Trần Thanh Bình là 73,7% (14/19 chủng) [40] và của Shiota (2015) là 72% [192], nhưng cao hơn nhiều so với của Miyachi là 22,4% [161] và của Phan Trung Nam 24,0% [18]. Sự khác biệt này có thể là do đặc điểm dân số nghiên cứu của chúng tôi có đến 25% bệnh nhân đã từng điều trị thất bại (Bảng 3.1), trong khi nghiên cứu của Shiota chỉ có 5,2% (7/135) bệnh nhân đã từng điều trị [192], còn nghiên cứu của Trần Thanh Bình [40] và Miyachi [161] đều tiến hành trên bệnh nhân chưa từng điều trị.

Như vậy, khi dùng Etest để nghiên cứu *H. pylori* đề kháng kháng sinh chúng tôi không những xác định được tính nhạy cảm của vi khuẩn với hai kháng sinh quan trọng là CLR và LVX mà còn xác định được mức độ đề kháng với kháng sinh của chủng *H. pylori* thông qua giá trị định lượng MIC.

4.3. PHÂN TÍCH KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI* CỦA PHÁC ĐỒ EBMT Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN, TUÂN THỦ DÙNG THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Phân tích kết quả điều trị theo đặc điểm bệnh nhân

4.3.1.1. Phân tích kết quả điều trị tiệt trừ H. pylori theo đối tượng bệnh nhân

- Kết quả tiệt trừ *H. pylori* chung

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* chung cho tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu (mà không đề cập bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ hay chưa) của phác đồ EBMT 10 ngày đạt tỷ lệ 80,7% phân tích theo ITT (Bảng 3.14 và Biểu đồ 3.5) và 89,3% phân tích theo PP (Bảng 3.15 và Biểu đồ 3.6).

Tác giả Dore MP và cs (2002) dùng phác đồ PBMT (với tổng liều TET chỉ 1000 mg/ngày, uống 2 lần/ngày, liệu trình 14 ngày), điều trị cho 118 bệnh nhân, gồm 76 bệnh nhân chưa điều trị và 42 bệnh nhân đã từng điều trị thất bại, đạt được tỷ lệ tiệt trừ 95% (ITT) và 98% (PP) [73]. Kết quả tiệt trừ *H. pylori* của Dore cao hơn chúng tôi có thể lý giải là do nghiên cứu của Dore có: số lần dùng thuốc ít hơn chúng tôi (2 lần/ngày) giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị cao hơn [63], làm hiệu quả tiệt trừ cao hơn; mặt khác, ngưỡng tuân thủ dùng thuốc của Dore là ≥90% cao hơn so với chúng tôi là ≥80%, cũng giúp làm tăng tỷ lệ thành công khi phân tích theo PP; hơn nữa, liệu trình điều trị của Dore 14 ngày dài hơn chúng tôi 10 ngày cũng làm tăng tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* [150].

- Kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân điều trị lần đầu

Phác đồ PBMT được chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu, kể từ đồng thuận Maastrich IV [147].

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* (Bảng 3.14 và 3.15) khi điều trị lần đầu của chúng tôi đạt 79,5% (ITT) và 90,7% (PP). So sánh với ngưỡng ≥90% là đạt yêu cầu với một phác đồ điều trị tiệt trừ lần đầu phân tích theo PP [125],[134] thì kết quả tiệt trừ đạt 90,7% của nghiên cứu chúng tôi là đạt; nhưng tỷ lệ tiệt trừ 79,5% phân tích theo ITT của chúng tôi chỉ gần đạt ngưỡng yêu cầu ≥80% [134],[144].

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* khi điều trị lần đầu của chúng tôi tương tự của Malfertheiner (2011) như Bảng 4.4, khi tác giả dùng phác đồ PBMT với omeprazole và dạng viên "3 trong 1" để điều trị tiệt trừ *H. pylori* đạt kết quả tiệt trừ 80% theo ITT và 93% theo PP [146].

Bảng 4.4. So sánh kết quả các nghiên cứu điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* lần đầu bằng phác đồ PBMT

Tác giả, năm nghiên cứu	Số bệnh nhân	Đặc điểm bệnh nhân	Đặc điểm phác đồ	Tiêu chuẩn tiệt trừ *H. pylori*	Tỷ lệ tiệt trừ (%)	
					ITT	PP
O'Morain C, 2003 [170]	170	Khó tiêu có loét và không loét	-thuốc dạng viên "3 trong 1" (#). -tổng liều/ngày: Bi2O3 480 mg, MTZ 1500 mg, TET 1500 mg và omeprazole 40 mg.	Hai test urease hơi thở (-) vào ít nhất 4 và 8 tuần sau ngưng điều trị	93(*)	97
Laine, 2003 [133]	138	Loét tá tràng	-thuốc dạng viên "3 trong 1". -tổng liều/ngày: Bi2O3 480 mg, MTZ 1500 mg, TET 1500 mg và omeprazole 40 mg.	Hai test urease hơi thở (-) vào ít nhất 29 và 57 ngày sau ngưng điều trị	87,7 (*)	92,5
Malfertheiner, 2011 [146]	218	Khó tiêu có loét và không loét	-thuốc dạng viên "3 trong 1". -tổng liều/ngày: Bismuth subcitrate potassium 520 mg, MTZ 1500 mg, TET 1500 mg và omeprazole 40 mg.	Hai test urease hơi thở (-) vào tuần thứ 6 và 10 từ khi bắt đầu điều trị	80	93
Dore, 2011 [75]	215	Nhiều loại bệnh dạ dày, bao gồm viêm	-thuốc dạng không kết hợp. -tổng liều/ngày: Bi2O3 480 mg, MTZ 1000 mg, TET 1000 mg và pantoprazole 40 mg.	Hoặc kết quả *H. pylori* (-) mô học hoặc test urease hơi thở âm tính ngày 40-50 sau ngưng điều trị	92	95
Chúng tôi, 2016	122	Viêm dạ dày mạn có *H. pylori* đơn thuần	-thuốc dạng không kết hợp. -tổng liều/ngày: Bi2O3 480 mg, MTZ 1000 mg, TET 2000 mg và esomeprazole 80 mg.	Cả ba xét nghiệm: CLO test, mô học hang vị và mô học thân vị đều (-) 4- 8 tuần sau ngưng điều trị.	79,5	90,7

(#) "3 trong 1": là loại thuốc dạng viên, gộp 3 thuốc bismuth, MTZ và TET vào chung trong 1 viên.
(*) tác giả đánh giá theo mITT: modified intention to treat - phân tích theo ý định điều trị cải biên.

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Uygun (2007), tác giả chỉ đạt 70% theo ITT và 82,3% theo PP [208]. Một số lý do có thể lý giải là trong nghiên cứu chúng tôi đã dùng esomeprazole liều cao, điều này mang lại hiệu quả cao hơn, khi phân tích tổng quan của Wang X cho thấy dùng loại PPI là esomeprazole hiệu quả hơn các PPI khác [217] và theo Villoria A [215] dùng PPI liều cao hiệu quả hơn so với liều chuẩn (của Uygun); hơn nữa tỷ lệ bệnh nhân bị loại khỏi phân tích theo PP của chúng tôi là 9,6% cũng thấp hơn so với Uygun là 15% (18/120 bệnh nhân) [208]. PPI trong phác đồ PBMT làm tăng pH dịch dạ dày, giúp tăng khả năng diệt khuẩn của TET; giúp Bismuth thấm tốt hơn vào niêm mạc dạ dày để phát huy tác dụng; làm tăng nồng độ của MTZ và TET trong dịch dạ dày và do đó tăng hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* [82]. PPI, đặc biệt esomeprazole và rabeprazol liều cao, làm tăng hiệu quả tiệt trừ [93] kể cả các chủng *H. pylori* đề kháng MTZ [104].

Tuy nhiên, kết quả tiệt trừ của chúng tôi thấp hơn các tác giả O'Morain [170], Laine [133] và của Dore [75] (Bảng 4.4). Có một số lý giải cho kết quả tiệt trừ lần đầu theo ITT của chúng tôi còn thấp. Trước tiên, hầu hết 93,7% bệnh nhân bị loại khỏi phân tích theo PP là bệnh nhân được điều trị lần đầu (Bảng 3.13 và phần 3.3.1). Điều này có thể do những lý do chủ quan của người bệnh như bệnh nhân ngại kiểm tra lại *H. pylori* sau điều trị bằng biện pháp xâm lấn; phần khác vì những lý do khách quan như bệnh nhân di chuyển khỏi địa bàn, bệnh nhân chịu tác dụng phụ nặng phải ngưng thuốc (ở 3 bệnh nhân Bảng 3.30) - tất cả các bệnh nhân này đều không được kiểm tra lại *H. pylori* sau điều trị và được xem như điều trị thất bại, đã làm giảm kết quả tiệt trừ của phác đồ EBMT lần đầu theo ITT của chúng tôi.

Ngoài ra tỷ lệ tiệt trừ của chúng tôi thấp là do đặc điểm bệnh lý của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm bệnh nhân viêm dạ dày đơn thuần, trong khi các nghiên cứu khác hoặc chỉ gồm bệnh nhân loét tá tràng [133] hoặc gồm cả bệnh nhân khó tiêu có loét và không loét [75],[146],[170].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Gisbert JP [90] khi tác giả ghi nhận tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có bệnh dạ dày không có loét thấp hơn ở bệnh nhân có loét và cũng phù hợp với kết quả phân tích của Broutet N [50], khi tác giả ghi nhận nguy cơ điều trị thất bại ở bệnh nhân có bệnh dạ dày không loét cao hơn ở bệnh nhân có loét, đều có ý nghĩa thống kê.

Dạng thuốc "3 trong 1" giúp thuận tiện cho bệnh nhân sử dụng và tổng liều MTZ 1500 mg/ngày trong các nghiên cứu của O'Morain [170], Laine [133] và Malfertheiner [146] cao hơn chúng tôi (1000 mg/ngày) giúp vượt qua hiện tượng *H. pylori* đề kháng MTZ, cũng góp phần làm hiệu quả tiệt trừ cao hơn chúng tôi.

Mặc khác tiêu chuẩn đánh giá điều trị tiệt trừ của chúng tôi khi bệnh nhân đạt đủ ba xét nghiệm đều âm tính với *H. pylori*: CLO test (-), mô học hang vị (-) và mô học thân vị (-), điều này cũng làm cho tỷ lệ tiệt trừ thấp. Nếu chỉ sử dụng một xét nghiệm CLO test như thực hành lâm sàng thường quy hoặc chỉ kết hợp 2 xét nghiệm gồm: CLO test với một mẫu xét nghiệm mô học thì tỷ lệ tiệt trừ của chúng tôi sẽ cao hơn. Trong khi đó, việc sử dụng test hơi thở để kiểm tra *H. pylori* sau điều trị trong các nghiên cứu ở bảng 4.4 [75],[133],[146],[170] làm tăng khả năng hợp tác của người bệnh và do đó làm tăng tỷ lệ tiệt trừ trong cả hai phương pháp phân tích kết quả điều trị theo ITT và PP.

Nghiên cứu của chúng tôi đạt được tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* >90% theo PP ở lần điều trị đầu tiên, trên bệnh nhân viêm dạ dày đơn thuần. Do tính chất khó điều trị của chủng *H. pylori* trên nhóm bệnh nhân khó tiêu không loét như viêm dạ dày, nên tỷ lệ tiệt trừ theo ITT trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gần đạt mức 80% (79,5%) được đề nghị bởi đồng thuận Maastrich I [144].

Tuy vậy, kết quả tiệt trừ *H. pylori* theo ITT của chúng tôi phù hợp với nhận định của Venerito (2013) khi phân tích tổng quan qua 12 nghiên cứu ngẫu nhiên, có nhóm chứng, trên 2.753 bệnh nhân cho thấy kết quả tiệt trừ của phác đồ PBMT theo ITT đạt 77,6% [212] và dao động khá ổn định ở ngưỡng 80%: giai đoạn 2000-2005 đạt 79,0% và giai đoạn 2006-2011 đạt 80,7% [81],[212].

Đến nay, với đồng thuận Maastricht V (2016), phác đồ PBMT được chỉ định điều trị lần đầu bắt buộc cho những khu vực có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kép với cả CLR và MTZ cao hơn 15%; là một trong những chọn lựa cùng với phác đồ 4 thuốc không chứa bismuth và phác đồ đồng thời ở khu vực có tỷ lệ kháng CLR ≥15%; là chọn lựa thay thế cho phác đồ ba thuốc có CLR ở vùng có tỷ lệ đề kháng CLR <15% hoặc cho bệnh nhân dị ứng penicilline [148]. Theo đồng thuận Châu Á - Thái Bình dương (2009) và Maatricht IV (2012), phác đồ PBMT được đề nghị sử dụng cho cả bệnh nhân chưa điều trị lẫn bệnh nhân sau thất bại lần đầu [85],[147].

Do tình hình *H. pylori* đề kháng CLR, LVX, MTZ của các nghiên cứu trong nước trong thời gian gần đây khá cao [18],[40] (Bảng 1.1); do kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR cao 66,1% ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ (Bảng 3.4), nên việc chỉ định phác đồ ba thuốc có CLR để điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân điều trị lần đầu ở nước ta không còn phù hợp, mà thay vào đó nên chọn phác đồ PBMT hoặc phác đồ đồng thời [81],[148]. Với phác đồ EBMT 10 ngày, chúng tôi đã đạt được tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* 90,7% phân tích theo PP ở bệnh nhân điều trị lần đầu cao hơn ngưỡng cần thiết phải đạt là 90% theo PP [125],[134], chúng tôi cho rằng phác đồ PBMT là một chọn lựa đầu tay phù hợp để tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân trong khu vực của chúng tôi.

- Kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân điều trị lần hai

Ở 24 bệnh nhân có tiền sử điều trị tiệt trừ lần đầu thất bại, tỷ lệ tiệt trừ cả ITT và PP chúng tôi đều đạt 91,7% (Bảng 3.14 và Bảng 3.15), kết quả nghiên cứu được so sánh với Shaikh [190] và một số tác giả khác ở Bảng 4.5.

Nghiên cứu của chúng tôi đạt kết quả tiệt trừ tương đương với của Shaikh T (2016) [190]: tỷ lệ tiệt trừ theo ITT của chúng tôi là 91,7% tương đương với 91% của Shaikh và tỷ lệ tiệt trừ theo PP của chúng tôi đạt thấp hơn của Shaikh: 91,7% so với 94%. Nghiên cứu của Shaikh đạt hiệu quả tiệt trừ theo PP cao hơn chúng tôi là do các yếu tố như: tỷ lệ bệnh nhân khó tiêu không loét thấp hơn (41%) [50], tổng liều MTZ/ngày cao hơn vượt qua được đề kháng MTZ (2000 mg) [184] và liệu trình điều trị dài hơn (14 ngày so với liệu trình của chúng tôi là 10 ngày) giúp tác giả đạt hiệu quả cao hơn [150].

So với nghiên cứu của Trần Thiện Trung (Bảng 4.5), khi dùng phác đồ EBMT 14 ngày điều trị tiệt trừ *H. pylori* 26 bệnh nhân đã từng điều trị thất bại, tác giả đạt tỷ lệ tiệt trừ cao hơn chúng tôi, với 93,3% theo ITT và 95,7% theo PP [23]. Nghiên cứu của Trần Thiện Trung đạt kết quả cao hơn chúng tôi là do tác giả vừa dùng liều MTZ 1500 mg/ngày (cao hơn chúng tôi 1000 mg/ngày), vừa sử dụng liệu trình 14 ngày (dài hơn chúng tôi 10 ngày), giúp vượt qua đề kháng MTZ [150],[184], tuy nhiên việc so sánh ít ý nghĩa do số liệu cả hai nghiên cứu còn khiêm tốn.

Bảng 4.5. So sánh kết quả các nghiên cứu điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* lần hai bằng phác đồ PBMT.

Tác giả, năm nghiên cứu	Số bệnh nhân	Đặc điểm bệnh nhân	Đặc điểm phác đồ	Tiêu chuẩn tiệt trừ *H. pylori*	Tỷ lệ tiệt trừ (%)	
					ITT	PP
Trần Thiện Trung, 2009 [23]	26	Viêm dạ dày, loét tá tràng, GERD(*)	-14 ngày -tổng liều/ngày: esomeprazole 40 mg, bismuth 360 mg, MTZ 1500 mg, TET 1500 mg.	Hoặc CLO test (-) hoặc cả CLO test và test urease hơi thở đều (-)	93,3	95,7
Kuo CH, 2013 [130]	74	Viêm dạ dày và các bệnh lý DDTT khác	-10 ngày -tổng liều/ngày: bismuth 480 mg, TET 2000 mg, MTZ 2000 mg, esomeprazole 80 mg.	Hoặc tất cả các test: urease nhanh, mô bệnh học và nuôi cấy đều (-) hoặc test urease hơi thở (-) nếu bệnh nhân từ chối nội soi	79,7	90,8
Hwang, 2015 [112]	247	Viêm dạ dày, loét DDTT	-14 ngày -tổng liều/ngày: bismuth 480 mg, TET 2000 mg, MTZ 1500 mg và rabeprazole 20 mg/ngày hoặc esomeprazole 40 mg/ngày	Test urease hơi thở (-)	72,8	84,1
Chúng tôi, 2016	24	VDDM do *H. pylori* đơn thuần	-10 ngày -tổng liều/ngày: Bi2O3 480 mg, MTZ 1000 mg, TET 2000 mg, esomeprazole 80 mg.	Cả 3 xét nghiệm: CLO test, mô học hang vị và mô học thân vị đều (-) 4- 8 tuần sau ngưng điều trị.	91,7	91,7

(*) GERD: Gastroesophageal reflux disease, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản.

Kết quả tiệt trừ của chúng tôi cao hơn so với của Kuo khi tác giả đạt 79,7% theo ITT và 90,8% theo PP (Bảng 4.5) [130]. So với Kuo, trừ liều MTZ của tác giả cao hơn chúng tôi (2000 mg so với 1000 mg), tổng liều các thuốc còn lại trong nghiên cứu và liệu trình của hai nghiên cứu tương tự, trong khi tỷ lệ tiệt trừ theo PP của hai nghiên cứu tương tự (chúng tôi đạt 91,7% và Kuo đạt 90,8%) thì tỷ lệ tiệt trừ theo ITT của chúng tôi đạt 91,7% cao hơn của Kuo chỉ đạt 79,7% là do tỷ lệ bệnh nhân bị loại khỏi phân tích PP của Kuo cao đến 12,2% (9/74), trong khi nghiên cứu điều trị lần hai của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị loại khỏi phân tích theo PP.

Hwang và cs hồi cứu 247 bệnh nhân dùng phác đồ PBMT 14 ngày điều trị tiệt trừ lần hai, đạt được tỷ lệ tiệt trừ 72,8% (ITT) và 84,1% (PP) [112]. Nghiên cứu của chúng tôi giống với của Hwang về tổng liều Bismuth và TET, nhưng khác với chúng tôi, bệnh nhân của Hwang vừa viêm và loét DDTT, được dùng liều MTZ cao hơn (1500 mg), liều PPI thấp hơn và tỷ lệ bị loại khỏi phân tích PP cao 13,7%. Với tỷ lệ *H. pylori* đề kháng MTZ ở Hàn Quốc khoảng 27,1-66,2%, mặc dù Hwang đã tăng liều MTZ và tăng liệu trình 14 ngày, nhưng kết quả cũng không cao hơn chúng tôi có thể là do tác giả dùng PPI liều thấp hơn chúng tôi [215] và tỷ lệ bệnh nhân bị loại khỏi phân tích PP cao hơn chúng tôi đã làm giảm tỷ lệ tiệt trừ.

Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT và theo PP giữa các lần điều trị: lần đầu, lần 2 và từ lần 3 trở đi khác biệt không có ý nghĩa (Bảng 3.16 và Bảng 3.17). Phân tích đơn biến cũng không tìm thấy mối liên quan giữa số lần điều trị với kết quả tiệt trừ (Bảng 3.21).

Dựa vào các hướng dẫn Maastricht IV [147], Maastricht V [148] và Toronto [81]; dựa vào bằng chứng phác đồ ba thuốc có LVX ít có hiệu quả trên chủng đề kháng LVX như đã nêu trên; do các nghiên cứu trong nước giai đoạn 2013-2015 cho thấy tình hình *H. pylori* đề kháng với LVX khá cao [18],[40] và do kết quả từ nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại khá cao 48,6% (Bảng 3.5), việc chỉ định phác đồ ba thuốc có LVX điều trị tiệt trừ *H. pylori* lần hai theo kinh nghiệm ở nước ta không còn phù hợp.

Như vậy trong bối cảnh *H. pylori* đề kháng cao với CLR và LVX hiện nay ở nước ta, việc chọn lựa phác đồ PBMT là phù hợp. Điều này cũng được xác nhận bởi kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bằng phác đồ EBMT 10 ngày, chúng tôi đã đạt tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* 91,7% trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn.

- Kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân đã ít nhất hai lần thất bại

Đồng thuận Maastricht IV khuyến cáo cần dựa vào test nhạy cảm kháng sinh để điều trị cho bệnh nhân đã qua hai lần thất bại [147] nhưng vẫn cân nhắc hiệu quả - giá thành [62]. Tuy nhiên, do việc thử test nhạy cảm của chủng *H. pylori* với kháng sinh có thể không sẵn có ở một số cơ sở y tế [190], nên có thể dùng phác đồ PBMT để điều trị lần ba theo kinh nghiệm [81].

Với 20 bệnh nhân đã từng điều trị tiệt trừ thất bại từ hai lần trở lên, chúng tôi đạt tỷ lệ tiệt trừ 75,0% theo ITT (Bảng 3.14, Biểu đồ 3.5) và 78,9% theo PP (Bảng 3.15, Biểu đồ 3.6).

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân ≥2 lần thất bại của chúng tôi cao hơn của Gisbert và cs (2014), khi tác giả nghiên cứu phác đồ PBMT trên 200 bệnh nhân đã qua 2 lần thất bại chỉ đạt tỷ lệ tiệt trừ 65% theo ITT và 67% theo PP [92]. Khác biệt này là do phác đồ của Gisbert có sự dao động về liều thuốc và liệu trình điều trị so với chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi đạt kết quả tiệt trừ cao hơn Gisbert là do trước hết phác đồ của chúng tôi dùng esomeprazole liều cao nên hiệu quả hơn [93],[215]; hơn nữa bệnh nhân của chúng tôi nhận liều TET và MTZ cao hơn một số bệnh nhân của Gisbert (1000 mg so với 750 mg) và bệnh nhân chúng tôi nhận liệu trình dài hơn (10 ngày so với 7 ngày). Tuy nhiên số bệnh nhân điều trị sau thất bại từ hai lần trở lên của chúng tôi còn ít để so sánh với nghiên cứu trên.

Phác đồ EBMT đạt hiệu quả tiệt trừ khác nhau không có ý nghĩa giữa các lần điều trị: lần đầu, lần 2 và cả khi điều trị cho bệnh nhân đã thất bại ≥2 lần khi phân tích theo ITT và PP (Bảng 3.16 và Bảng 3.17) chứng tỏ sự hữu ích của phác đồ.

4.3.1.2. Phân tích kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo đặc điểm tuổi

Với phác đồ EBMT, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân <60 tuổi đạt 90,1% theo PP cao hơn ở nhóm ≥60 tuổi chỉ đạt 77,8% (Bảng 3.18), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa các nhóm tuổi 17-29, 30-39, 40-49, 50-59 và ≥60 tuổi (Biểu đồ 3.7). Chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa nhóm tuổi và kết quả tiệt trừ (Bảng 3.21).

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm trên và dưới 60 tuổi của chúng tôi tương tự với của Kuo C.H. (2013), khi tác giả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày, ghi nhận tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của bệnh nhân ở nhóm <60 tuổi đạt 90,6% tuy cao hơn nhóm ≥60 tuổi đạt 84,2%, nhưng chưa có ý nghĩa [130].

Với phác đồ ba thuốc có CLR, khi Broutet N phân tích 2.751 bệnh nhân đã điều trị tiệt trừ thất bại, tác giả tìm thấy tỷ lệ điều trị *H. pylori* thất bại ở nhóm bệnh nhân tuổi ≤60 là 27,9% cao hơn ở nhóm >60 là 18,6%, p<0,05 [50].

Từ nghiên cứu của chúng tôi và của Kuo, có thể nhận thấy với phác đồ PBMT, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* cao hơn ở nhóm bệnh nhân nhỏ tuổi hơn, điều này ngược với phác đồ ba thuốc có CLR.

4.3.1.3. Phân tích kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo đặc điểm giới tính

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về kết quả tiệt trừ *H. pylori* giữa bệnh nhân nam và nữ (Bảng 3.19). Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ITT ở bệnh nhân nam là 80,6%, tương đương so với ở nữ là 80,8%; theo PP ở bệnh nhân nam là 89,2%, cũng tương đương so với ở nữ là 89,4%. Chúng tôi cũng không ghi nhận mối liên quan giữa giới tính và kết quả tiệt trừ (Bảng 3.21).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu dựa vào bệnh viện cho thấy với phác đồ PBMT, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nữ đạt cao hơn ở nam, như tác giả Kuo: nữ đạt 91,1% so với nam đạt 84,9% [130] và Kim SE: nữ đạt 96,1% cũng cao hơn so với nam đạt 93,2% [124], nhưng khác biệt đều không có ý nghĩa. Tuy nhiên, khi tiến hành nghiên cứu tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PBMT 10 ngày dựa vào cộng đồng, Pan KF (2016) nhận thấy tỷ lệ tiệt trừ ở nữ đạt 77,1% cao hơn ở nam chỉ đạt 68,3%, có ý nghĩa thống kê [172].

Như vậy, giới tính có mối liên quan không hằng định với kết quả tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT.

4.3.1.4. Phân tích kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori theo đặc điểm hút thuốc

Một số nghiên cứu và phân tích tổng quan cho thấy bệnh nhân hút thuốc lá làm giảm hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của các phác đồ điều trị [50],[177],[196].

Với phác đồ EBMT 10 ngày, chúng tôi ghi nhận kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có hút thuốc thấp hơn bệnh nhân không hút thuốc, theo ITT là 76,2% so

với 81,4% và theo PP là 80,0% so với 90,8%, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.20) và chúng tôi cũng không ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng hút thuốc và kết quả tiệt trừ (Bảng 3.21).

Nhận xét này của chúng tôi tương tự một số tác giả ghi nhận mối liên quan giữa hút thuốc và hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PBMT. Khi so sánh với kết quả nghiên cứu của Kim SE, bằng phác đồ PBMT 7 ngày, tác giả đạt được tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* 92,5% ở bệnh nhân có hút thuốc thấp hơn ở bệnh nhân không hút là 95,0%, chưa có ý nghĩa [124]. Ngược lại, Boixeda D (2002) điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PBMT 7 ngày, trên 140 bệnh nhân với đặc điểm tỷ lệ 49% hút thuốc, cho thấy kết quả tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc đạt 86%, cao hơn không có ý nghĩa so với ở nhóm bệnh nhân không hút thuốc đạt 83%, p>0,05 [44].

Hút thuốc làm giảm hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* do nhiều cơ chế: đầu tiên, hút thuốc làm giảm lưu lượng máu đến dạ dày, làm giảm tiết nhầy và do đó làm giảm nồng độ kháng sinh tại niêm mạc dạ dày; kế đến, hút thuốc làm kích thích tăng tiết acid, có liên quan với điều trị thất bại do làm giảm tác dụng lên *H. pylori* của amoxicillin, một kháng sinh dễ bị giảm sinh khả dụng trong môi trường acid; hơn nữa, hút thuốc làm thay đổi hoạt động của isoenzymes cytochrome P450 liên quan đến chuyển hoá và giảm hoạt tính của PPI; và cuối cùng, hành vi hút thuốc trong quá trình điều trị cũng chứng tỏ bệnh nhân tuân thủ điều trị kém [196].

4.3.2. Phân tích kết quả điều trị tiệt trừ theo đặc điểm đề kháng clarithromycin và levofloxacin của chủng *Helicobacter pylori*

Chúng tôi phân tích mối liên quan giữa kết quả kháng sinh đồ với kháng sinh CLR, LVX của chủng *H. pylori* mà bệnh nhân hiện đang nhiễm với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày được sử dụng trong nghiên cứu.

4.3.2.1. Bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori đề kháng clarithromycin

Kết quả tiệt trừ *H. pylori* của chúng tôi ở bệnh nhân nhiễm chủng nhạy CLR đạt 75,7% thấp hơn ở bệnh nhân nhiễm chủng kháng CLR đạt 81,1%, khi phân tích theo ITT (Bảng 3.22); đạt 84,8% ở bệnh nhân nhiễm chủng nhạy CLR thấp hơn so với đạt 90,5% ở bệnh nhân nhiễm chủng kháng CLR, khi phân tích theo PP (Bảng 3.23) đều không có ý nghĩa.

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với CLR cao đến 72,5% trong nghiên cứu này không ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ khi chúng tôi sử dụng phác đồ EBMT 10 ngày trong điều trị. Trên các chủng đề kháng CLR, chúng tôi đạt tỷ lệ tiệt trừ >80% (81,1%) theo ITT và >90% (90,5%) theo PP. Nhận định này tương tự kết quả nghiên cứu của Laine, khi điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PBMT 10 ngày, tác giả đã vượt qua được đề kháng CLR. Laine và cs so sánh tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa hai phác đồ PBMT và phác đồ OAC 10 ngày trên 2 nhóm bệnh nhân có tỷ lệ đề kháng CLR tương đương trước điều trị (tỷ lệ đề kháng CLR ở nhóm điều trị bằng phác đồ PBMT là 10% và ở nhóm điều trị bằng phác đồ OAC là 12%), cho thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân nhiễm chủng kháng CLR được điều trị bằng phác đồ PBMT cao hơn ở nhóm bệnh nhân nhiễm chủng kháng CLR được điều trị bằng phác đồ OAC, tương ứng theo ITT là 76,9% so với 21,4%, p=0,004; theo PP là 90,0% so với 23,1%, p=0,001 [133].

Phác đồ PBMT vẫn đạt hiệu quả tiệt trừ cao trên bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR là do trong phác đồ không chứa CLR và do ưu điểm từ sự kết hợp của các thành tố của phác đồ mang lại [158].

4.3.2.2. Bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori đề kháng levofloxacin

Nghiên cứu của chúng tôi đạt tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân nhiễm chủng nhạy LVX đạt 82,4% cao hơn ở bệnh nhân nhiễm chủng kháng 76,3%, khi phân tích theo ITT (Bảng 3.22); đạt 88,6% ở bệnh nhân nhiễm chủng nhạy LVX, tương đương với đạt 90,0% ở bệnh nhân nhiễm chủng kháng LVX, khi phân tích theo PP (Bảng 3.23).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT ở nhóm bệnh nhân nhiễm chủng đề kháng LVX không khác biệt so với nhiễm chủng nhạy LVX, trong cả hai phân tích theo ITT và PP. Hơn nữa, hiện tượng tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với chung với LVX cao 40,3% trong nghiên cứu này không ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ khi điều trị bằng phác đồ EBMT 10 ngày: trên các chủng đề kháng LVX, chúng tôi đạt tỷ lệ tiệt trừ 90% theo PP.

Liao J và cs (2013) báo cáo tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ 14 ngày gồm phác đồ ba thuốc có LVX kết hợp với bismuth đạt 70,6% cao hơn có ý nghĩa so với phác đồ phác đồ ba thuốc có LVX đơn thuần, không kết hợp bismuth, chỉ đạt 37,5%, p=0,047.

Tác giả cho rằng phác đồ ba thuốc có LVX chỉ đạt được tỷ lệ tiệt trừ theo PP <90% khi tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX vượt quá 12%, nhưng khi thêm bismuth vào, hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* vẫn đạt >90% ở những vùng có tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng FLQ còn thấp hơn 25% [140].

Theo chúng tôi, cũng giống như trường hợp phác đồ PBMT vẫn đạt hiệu quả tiệt trừ cao ở bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR [133],[146], với kháng sinh LVX, phác đồ PBMT cũng vẫn đạt hiệu quả tiệt trừ cao ở bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với LVX là do phác đồ này không chứa LVX và do ưu điểm từ sự kết hợp của các thành tố trong phác đồ mang lại [158], trong đó có vai trò đặc biệt của bismuth [140] và liều cao esomeprazole [93] mà chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu.

4.3.2.3. Bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori đề kháng kép cả clarithromycin và levofloxacin

Khi dùng phác đồ EBMT 10 ngày để điều trị tiệt trừ cho 45 bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng kép cả CLR lẫn LVX, chúng tôi đạt được tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* 80,0% theo ITT (Bảng 3.22) và 92,3% theo PP (Bảng 3.23).

Về kết quả điều trị tiệt trừ trên chủng *H. pylori* đề kháng kép, chúng tôi chưa tìm thấy tài liệu nào đề cập đến hiệu quả của phác đồ PBMT trên chủng *H. pylori* đề kháng kép với CLR-LVX.

Cho đến nay, chỉ có Malfertheiner đánh giá phác đồ PBMT trên chủng *H. pylori* có đề kháng kép với CLR-MTZ [146] và tác giả Phiphatpatthamaamphan cùng với Vilaichone đề cập đến điều trị bằng phác đồ nối tiếp trên chủng *H. pylori* có đề kháng kép với CLR-LVX [180].

Khi dùng phác đồ EBMT để điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân trong nghiên cứu với tỷ lệ đề kháng kép chung với CLR-LVX cao 30,7%, chúng tôi đạt tỷ lệ thành công 80% theo ITT và 92,3% theo PP. Điều này chứng tỏ rằng, phác đồ PBMT cũng không bị ảnh hưởng bởi hiện tượng đề kháng kép với cả CLR lẫn LVX.

Phác đồ EBMT 10 ngày của chúng tôi đạt được 5 trong 6 tiêu chí của một phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* với ba nhóm bệnh nhân đề kháng CLR, đề kháng LVX và đề kháng kép với cả CLR lẫn LVX, khi tỷ lệ tiệt trừ theo ITT≥80% và PP≥90%, ngoại trừ trường hợp chỉ đạt 76,3% theo ITT ở nhóm bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX (Bảng 3.22 và 3.23).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi, ngoài vấn đề ghi nhận phác đồ EBMT không bị ảnh hưởng bởi chủng *H. pylori* đề kháng riêng lẻ với CLR như Malfertheiner [146] và Venerito [212] đã báo cáo, lần đầu tiên chúng tôi còn ghi nhận được bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với LVX hoặc đề kháng kép với CLR-LVX đều không ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ của phác đồ EBMT.

Về mặt lý thuyết phác đồ PBMT không chứa CLR và LVX nên không ảnh hưởng đến hiệu quả phác đồ. Tuy nhiên, qua nghiên cứu của chúng tôi điều này được tái khẳng định. Không bị ảnh hưởng bởi hiện tượng đề kháng CLR, LVX và cả đề kháng kép CLR-LVX là đặc điểm đặc biệt của phác đồ EBMT, một phác đồ có nhiều đặc tính để vượt qua được các chủng *H. pylori* đề kháng kháng sinh [158], đã đạt được kết quả tiệt trừ khá tốt trong bối cảnh *H. pylori* đề kháng cao với CLR và LVX hiện nay ở nước ta.

4.3.3. Phân tích kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* theo đặc điểm mô bệnh học

Phân tích theo ITT (Bảng 3.24) và theo PP (Bảng 3.25) để tìm mối liên quan giữa một số đặc điểm mô bệnh học với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi dùng phác đồ EBMT 10 ngày, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt không có ý nghĩa giữa các đặc điểm mô bệnh học với kết quả điều trị tiệt trừ.

Khi phân tích theo ITT, có hai đặc điểm mô bệnh học tuy không liên quan với hiệu quả điều trị tiệt trừ nhưng có giá trị p thấp là các mức mật độ *H. pylori* ở hang vị (p=0,180) và viêm teo hang vị (p=0,085), dù chưa có ý nghĩa. Khi phân tích theo PP, sự khác nhau về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* vẫn còn được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân có viêm teo hang vị chỉ đạt 81,8% thấp hơn ở nhóm không có viêm teo hang vị, đạt 91,4%, có giá trị p thấp, p=0,121.

4.3.3.1. Đặc điểm mật độ Helicobacter pylori

Do tải lượng vi khuẩn *H. pylori* trong dạ dày cao là một yếu tố phối hợp với giảm tỷ lệ tiệt trừ [132], nên một số tác giả đã dùng mật độ *H. pylori* trước điều trị làm yếu tố dự đoán khả năng thành công của các phác đồ điều trị [132],[176].

Ở hang vị, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tiệt trừ theo ITT giảm dần khi mật độ *H. pylori* tăng dần (Bảng 3.24): tỷ lệ tiệt trừ đạt 94,7%, 81,6% và 76,1% ở các nhóm không phát hiện *H. pylori*, có *H. pylori* mật độ ít và có *H. pylori*

mật độ vừa-nhiều, tương ứng. Khi phân tích theo PP, tỷ lệ tiệt trừ cũng giảm dần khi mật độ *H. pylori* ở hang vị tăng dần (Bảng 3.25): tỷ lệ tiệt trừ đạt 100% ở nhóm không phát hiện *H. pylori*, đạt 88,6% ở nhóm có *H. pylori* mật độ ít và đạt 87,1% ở nhóm có *H. pylori* mật độ vừa-nhiều, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa.

Ở thân vị, tỷ lệ tiệt trừ khác biệt không có ý nghĩa giữa các mức mật độ *H. pylori*, theo cả phân tích ITT và PP.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với của Kalkan (2016) khi tác giả dùng phác đồ PBMT 14 ngày điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho 200 bệnh nhân khó tiêu không loét, ghi nhận phân bố mật độ *H. pylori* ở hang vị và thân vị không khác biệt giữa 2 nhóm thành công so với thất bại; hơn nữa, khi phân tích đa biến, mật độ *H. pylori* không phải là yếu tố nguy cơ điều trị thất bại của phác đồ này [118].

Do *H. pylori* phân bố dạng đốm rải rác trong lòng dạ dày [171] và nghiên cứu của chúng tôi chỉ xét nghiệm mô bệnh học mỗi bệnh nhân 2 mẫu, gồm một mẫu từ hang vị và một mẫu từ thân vị, nên việc đánh giá mật độ *H. pylori* vẫn có hạn chế nhất định. Tuy nhiên, tương tự với kết quả nghiên cứu của Kalkan [118] và Onal [171], chúng tôi cũng ghi nhận mật độ *H. pylori* ở hang vị và thân vị không ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ của phác đồ bốn thuốc có bismuth.

4.3.3.2. Đặc điểm viêm teo

Khi phân tích theo ITT, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân có viêm teo hang vị đạt 71,1% thấp hơn ở nhóm không có viêm teo hang vị đạt 83,6%, với p=0,085 (Bảng 3.24). Khi phân tích theo PP, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân có viêm teo hang vị đạt 81,8%, cũng thấp hơn ở nhóm không có viêm teo hang vị đạt 91,4%, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, với p=0,121 (Bảng 3.25).

Chúng tôi chưa tìm thấy y văn so sánh sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân có viêm teo so với nhóm không có viêm teo khi sử dụng phác đồ PBMT. Nhưng ngược với ghi nhận của chúng tôi về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT thấp ở bệnh nhân có viêm teo, với phác đồ ba thuốc gồm PPI (liều gấp đôi liều chuẩn), CLR và AMX dùng 7 ngày, Broutet và cs khi phân tích kết quả điều trị tiệt trừ ở bệnh nhân khó tiêu không loét, tác giả tìm thấy tỷ lệ điều trị thất bại là 27,8% ở nhóm bệnh nhân không có viêm teo cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ điều trị thất bại là 10% ở nhóm bệnh nhân có viêm teo (có kèm theo chuyển sản hoặc không), với p=0,009 [50].

So với các yếu tố mô bệnh học khác, viêm teo hang vị tuy cũng không có mối liên quan với kết quả tiệt trừ theo PP, nhưng tỷ lệ điều trị thất bại ở nhóm có viêm teo hang vị là 18,2% cao hơn ở nhóm không có viêm teo hang vị là 8,6%, có giá trị p=0,121 (Bảng 3.25), nên yếu tố này sẽ được đưa vào phân tích hồi quy đa biến ở Bảng 3.34.

Khi Kalkan và cs dùng phác đồ PBMT 14 ngày điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày, tác giả không so sánh sự khác biệt kết quả tiệt trừ giữa hai nhóm có viêm teo và không có viêm teo, chỉ so sánh tỷ lệ viêm teo giữa nhóm điều trị tiệt trừ với nhóm điều trị thất bại [118]. Tác giả ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có viêm teo dạ dày ở nhóm điều trị thất bại là 40,5% cao hơn so với tỷ lệ bệnh nhân có viêm teo dạ dày ở nhóm điều trị thành công là 16,5%, p=0,001; hơn nữa khi xếp mức độ viêm dạ dày theo OLGA III-IV thì tỷ lệ viêm dạ dày nặng ở nhóm điều trị thất bại là 13,5% cao hơn so với tỷ lệ viêm dạ dày nặng ở nhóm điều trị thành công là 4,3%, p=0,03 [118].

Viêm teo dạ dày là một trong những hậu quả do viêm dạ dày mạn có *H. pylori* gây ra [194], tuy nhiên khi có viêm teo thì tổn thương này có ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ của phác đồ PBMT hay không và cơ chế như thế nào vẫn còn là chủ đề cần nghiên cứu thêm.

4.3.3.3. Các đặc điểm mô bệnh học khác

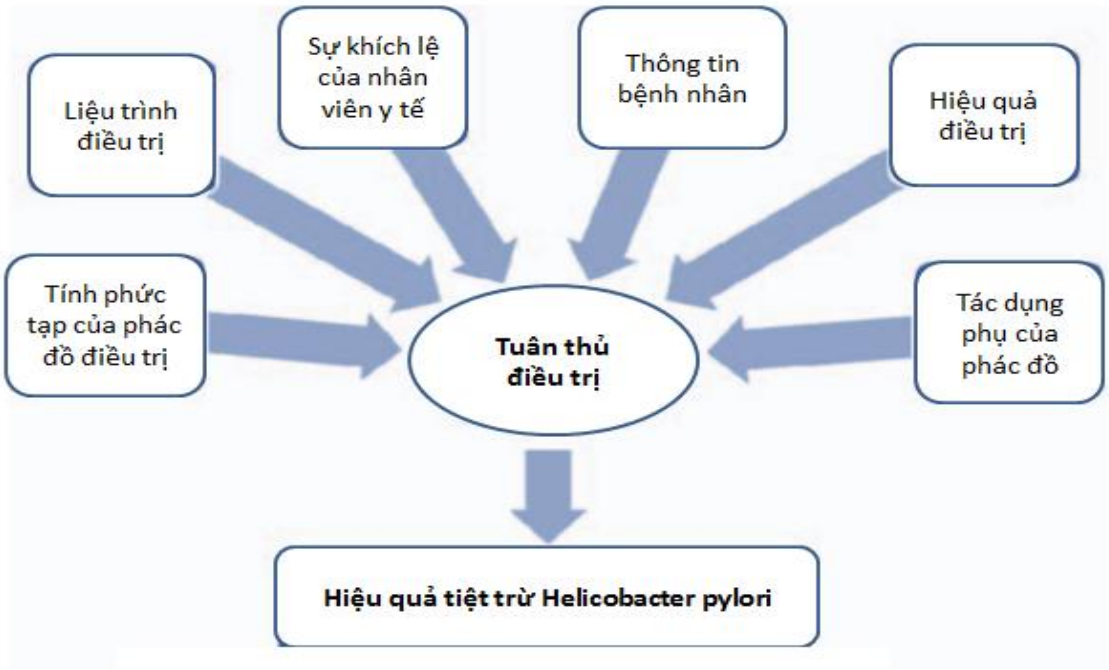
Tỷ lệ điều trị tiệt trừ khác biệt không ý nghĩa giữa các đặc điểm mô học khác như: giữa các mức độ viêm mạn hoạt động, giữa các mức mật độ *H. pylori* ở thân vị, giữa có viêm teo thân vị hay không có viêm teo thân vị và giữa có dị sản ruột hay không có dị sản ruột (Bảng 3.24 và Bảng 3.25). Chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên quan giữa các đặc điểm mô bệnh học và kết quả tiệt trừ (Bảng 3.26), có lẽ đây cũng là một trong những điểm khác biệt của phác đồ EBMT với các phác đồ khác.

4.3.4. Phân tích kết quả điều trị theo sự tuân thủ dùng thuốc

4.3.4.1. Đánh giá sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân

Hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* phụ thuộc vào các nhóm yếu tố có liên quan đến bệnh nhân, đến chủng *H. pylori* [62],[110] và sự tác động của nhà lâm sàng lên người bệnh [110],[169]. Tuân thủ điều trị bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố (Sơ đồ 4.1): các yếu tố chủ quan như tính cách và triệu chứng lâm sàng của người bệnh [221]; các yếu tố khách quan như: số liều hằng ngày và tính phức tạp của phác đồ,

tác dụng phụ và độ dài liệu trình điều trị [169],[221], bác sĩ có khích lệ và cung cấp thông tin đầy đủ cho người bệnh hay không và những ích lợi mà phác đồ mang đến cho bệnh nhân [169].



Sơ đồ 4.1. Các yếu tố ảnh hưởng sự tuân thủ dùng thuốc của người bệnh (O'Connor JP và cs, 2009 [169])

Theo Lefebvre định nghĩa bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc hoàn toàn là dùng hết 100% thuốc được cấp; tuân thủ tốt và tuân thủ kém tương ứng với tỷ lệ dùng ≥80% và <80% số lượng thuốc được cấp [139].

Khi chúng tôi đánh giá 166 bệnh nhân được phân tích theo ITT, tỷ lệ tuân thủ dùng thuốc tốt và kém trong nghiên cứu đạt 97,0% và 3,0%, tương ứng (Bảng 3.27). Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ tốt 97,0% trong quá trình điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày của chúng tôi nằm trong khoảng tỷ lệ tuân thủ 85-100% của phác đồ PBMT như phân tích tổng hợp của Fischbach [82].

4.3.4.2. Tỷ lệ tiệt trừ Helicobacter pylori và mức độ tuân thủ dùng thuốc

Do những bệnh nhân dùng thuốc <80% trong nghiên cứu của chúng tôi được xếp vào nhóm tuân thủ kém, được xem là thất bại điều trị trong phân tích theo ITT và bị loại khỏi phân tích theo PP, nên chúng tôi đã phân tích hiệu quả điều trị dưới nhóm bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt ≥80%.

Một số tác giả so sánh hiệu quả tiệt trừ giữa 2 nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt so với nhóm tuân thủ kém (tuỳ theo việc chọn ngưỡng tuân thủ ở mỗi nghiên cứu), như Graham [99], Wermeille J [221] và Kotilea K [127]. Nhưng liệu ở những bệnh nhân đều cùng tuân thủ dùng thuốc tốt theo ngưỡng quy định như nhau, thì nhóm bệnh nhân tuân thủ thuốc tốt - mức cao có đạt tỷ lệ tiệt trừ cao hơn so với nhóm bệnh nhân chỉ tuân thủ tốt - mức thấp không?

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ điều trị tiệt trừ ở nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao đạt 91,0% cao hơn so với ở nhóm tuân thủ tốt - mức thấp chỉ đạt 50,0%, p=0,017 (Bảng 3.28). Hơn nữa chúng tôi xác định có mối liên quan giữa mức độ tuân thủ tốt với kết quả tiệt trừ. Bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao có 10,1 lần khả năng điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công cao hơn so với nhóm bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức thấp, với OR=10,1 (95%CI 1,2-80,7), p=0,001 (Bảng 3.29).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như ghi nhận của Graham [99], Wermeille [221] và Kotilea [127]. Graham (1992) điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ ba thuốc có bismuth (gồm MTZ, TET và bismuth), ghi nhận ở nhóm bệnh nhân dùng ≥60% số thuốc được cấp có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* đạt 96% cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc <60% chỉ đạt 69%, với p=0,001 [99].

Phân tích từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng: đều cùng tuân thủ tốt, nhưng những bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc >90% sẽ đạt tỷ lệ tiệt trừ cao hơn, có ý nghĩa thống kê. Qua đây chúng tôi nhận thấy việc khuyến khích bệnh nhân dùng thuốc đúng và >90% lượng thuốc được cấp có ý nghĩa trong việc nâng cao khả năng tiệt trừ *H. pylori* trong thực hành lâm sàng. Hơn nữa, chúng tôi cho rằng cần có nghiên cứu lớn hơn để có kết luận việc nên chọn ngưỡng tỷ lệ dùng thuốc là 90% khi xác định một bệnh nhân được xem là "tuân thủ dùng thuốc tốt", tương tự như ghi nhận của tác giả Kotilea [127].

4.3.5. Phân tích tác dụng phụ của phác đồ EBMT

4.3.5.1. Tần suất tác dụng phụ

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi là 81,9% (Bảng 3.30).

Khi so sánh với các nghiên cứu khác, tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ của chúng tôi cao hơn không đáng kể so với Katelaris PH là 78% (có 22% bệnh nhân không gặp tác dụng phụ) [121], De Boer 75,5% [67], O'Morain 73,8% [170] và Trần Thiện Trung 68% (17/25) [23]; nhưng cao hơn nhiều so với một số tác giả khác như Laine 58,5% [133], Malfertheiner 47% [146] và Gisbert 22% [92].

Trong nghiên cứu QUADRATE (2002), Katelaris điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PBMT 7 ngày, ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ là 78% [121]. Tác dụng phụ được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 81,9% (liệu trình 10 ngày) cao hơn không đáng kể so với tỷ lệ 78% (liệu trình 7 ngày) của Katelaris [121], điều này có thể lý giải là do khi bệnh nhân nhận liệu trình điều trị ngắn ngày hơn thì khả năng gặp tác dụng phụ ít hơn [27].

Bệnh nhân chúng tôi gặp tác dụng phụ nhiều hơn so với Malfertheiner [146] và Laine [133] là do các tác giả sử dụng thuốc kết hợp chung trong 1 viên dạng "3 trong 1", điều này có thể làm cho người bệnh thuận tiện hơn trong việc dùng thuốc, góp phần giảm tác dụng phụ và làm tăng tuân thủ điều trị [158]. Tác giả Gisbert ghi nhận tác dụng phụ ít nhất (chỉ 22%) là do trong nghiên cứu này bao gồm những bệnh nhân vừa dùng thuốc MTZ và TET có tổng liều thấp hơn chúng tôi vừa được chỉ định liệu trình ngắn hơn (7 ngày) so với chúng tôi [92].

Tổng số tác dụng phụ của chúng tôi là 489 biến cố xảy ra trên trên 136 bệnh nhân trong tổng số 166 người được điều trị (Bảng 3.30). Kết quả này cao hơn của O'Morain ghi nhận 401 biến cố (gồm 385 sự cố nhẹ và vừa, 16 sự cố nặng) xảy ra trên 130 bệnh nhân trong tổng số 177 người tham gia điều trị bằng phác đồ PBMT [170]. Chúng tôi gặp triệu chứng nôn và buồn nôn ở 25,9% bệnh nhân (Bảng 3.31) cao hơn của O'Morain là 19% [170] và của Malfertheiner là 11% [146]. Lại một lần nữa, đây là lợi ích của việc giảm tác dụng phụ do bệnh nhân đã được dùng thuốc dạng viên kết hợp "3 trong 1". Riêng tác dụng phụ mệt mỏi, chúng tôi gặp ở 50% bệnh nhân (Bảng 3.31) thấp hơn Dore, khi tác giả ghi nhận tất cả bệnh nhân đều than phiền cảm giác mệt mỏi vào cuối đợt điều trị khi dùng thuốc dạng không kết hợp như chúng tôi và liệu trình kéo dài hơn (14 ngày) [73].

4.3.5.2. Mức độ tác dụng phụ

Đa số bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong 136 bệnh nhân kể trên ở mức độ nhẹ và thoáng qua chiếm 60,2%, còn lại 21,7% bệnh nhân gặp tác dụng phụ đáng kể bao gồm mức độ vừa 19,3%, nặng 0,6% và rất nặng 1,8% (Bảng 3.30).

Phần lớn các tác dụng phụ mà chúng tôi ghi nhận trên bệnh nhân thường ở mức độ nhẹ, thoáng qua, tương tự như nhận xét của Laine [133]. Phân tích tổng hợp của Fischbach cũng cho thấy tần suất tác dụng phụ do phác đồ PBMT tương đương với các phác đồ: ba thuốc có bismuth, ba thuốc gồm PPI, CLR, AMX và thường chỉ ở mức độ nhẹ và không cần phải ngưng thuốc [82]. Hầu hết (79,5%) những bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi thường chỉ ở mức độ nhẹ và vừa (Phần 3.3.6.1), tương tự ghi nhận của tác giả O'Morain, tỷ lệ này là 67% [170].

Các tác dụng phụ buộc bệnh nhân thôi tham gia nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm tương tự Malfertheiner [146], O'Morain [170] và Laine [133] như: buồn nôn, nôn ói và mệt mỏi; các tác dụng phụ này chủ yếu gây ra bởi TET và MTZ [104].

4.3.5.3. Mối liên quan giữa tác dụng phụ và kết quả điều trị tiệt trừ

Khi phân tích theo ITT, tỷ lệ tiệt trừ ở nhóm bệnh nhân không gặp tác dụng phụ đạt 86,7% cao hơn so với ở bệnh nhân có gặp tác dụng phụ đạt 79,4%; nhưng tương đương khi phân tích theo PP (89,7% so với 89,3%) như Bảng 3.32 và không có mối liên quan giữa kết quả điều trị với việc bệnh nhân có gặp tác dụng phụ, trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.33).

Kết quả điều trị của chúng tôi theo ITT ở nhóm bệnh nhân không gặp tác dụng phụ cao hơn so với ở bệnh nhân có gặp tác dụng phụ, khác với kết quả của Kuo (2013), khi tác giả vừa ghi nhận tỷ lệ tác dụng phụ không khác biệt giữa hai phác đồ EBTL (thay MTZ bằng levofloxacin) và EBTM, vừa ghi nhận tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân có tác dụng phụ đạt 97,4%, lại cao hơn so với nhóm không gặp tác dụng phụ chỉ đạt 85,7%; nhưng cũng tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt này không có ý nghĩa [130].

4.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Một số tác giả dùng phân tích đa biến hoặc phân tích tổng quan để đánh giá các yếu tố liên quan đến hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của các phác đồ như Graham [99] và Salazar CO [187].

Qua kết quả nghiên cứu sử dụng phác đồ EBMT 10 ngày điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 166 bệnh nhân VDDM, ban đầu chúng tôi dùng phân đơn biến để định hướng một số yếu tố có khả năng liên quan đến hiệu quả điều trị theo ITT và PP, sau đó chọn lọc các biến số phù hợp đưa vào phân tích đa biến theo PP trên 150 bệnh nhân để tìm ra các yếu tố nguy cơ liên quan đến hiệu quả điều trị của phác đồ (Bảng 3.34), gồm: nhóm tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, lần điều trị *H. pylori*, viêm teo hang vị và mức độ tuân thủ dùng thuốc tốt.

Cho đến nay chúng tôi tìm thấy còn ít nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* khi sử dụng phác đồ PBMT, như nghiên cứu dựa vào bệnh viện của Kim SE [124], Muller N [163] và nghiên cứu dựa vào cộng đồng để dự phòng ung thư của Pan [172].

4.3.6.1. Liên quan giữa tuổi bệnh nhân và kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori

Nhóm tuổi <60 có tỷ lệ điều trị tiệt trừ là 90,1% cao hơn nhóm ≥ 60 tuổi chỉ đạt 77,8% (Bảng 3.18), tuy nhiên khi phân tích đa biến, nhóm tuổi không phải là yếu tố nguy cơ độc lập với kết quả điều trị tiệt trừ, với OR=0,4 (95%CI 0,1-3,1), p=0,409 (Bảng 3.34).

Kết quả này tương tự với nhận xét của Muller [163], khi tác giả đánh giá hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT ghi nhận tuổi bệnh nhân không phải là yếu tố nguy cơ với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*, ngay khi phân tích đơn biến. Kết quả nghiên cứu của Kim SE cho thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân <50 tuổi đạt 95,4% khác biệt không đáng kể so với ở nhóm ≥50 tuổi đạt 94,2%, và khi phân tích đa biến đặc điểm này cũng không phải là yếu tố nguy cơ liên quan đến điều trị thất bại của phác đồ PBMT, với OR=1,17 (95%CI 0,44-3,09) [124].

Như vậy, với phác đồ EBMT 10 ngày, nhóm tuổi không phải là yếu tố dự đoán kết quả điều trị.

4.3.6.2. Liên quan giữa giới tính và kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori

Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo PP ở bệnh nhân nam đạt 89,2% tương đương so với ở nữ đạt 89,4% (Bảng 3.19) và khi phân tích đa biến, đặc điểm giới tính cũng không phải là yếu tố nguy cơ liên quan đến kết quả điều trị của phác đồ EBMT với OR=1,3 (95%CI 0,3-5,7), p>0,05 (Bảng 3.34).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Kim SE, khi tác giả dùng phác đồ PBMT (omeprazol liều chuẩn, MTZ 1500 mg/ngày, bismuth và TET tương đương chúng tôi), liệu trình 7 ngày, để điều trị *H. pylori* cho 495 bệnh nhân đã từng điều trị thất bại, khi phân tích theo PP, ghi nhận tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* đạt được ở bệnh nhân nam đạt 93,2% thấp hơn không đáng kể so với ở bệnh nhân nữ đạt 96,1%; khi phân tích đa biến yếu tố giới tính không liên quan kết quả tiệt trừ, với OR=0,57 (95%CI 0,22-1,46), p=0,240 [124].

4.3.6.3. Liên quan giữa hút thuốc và kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori

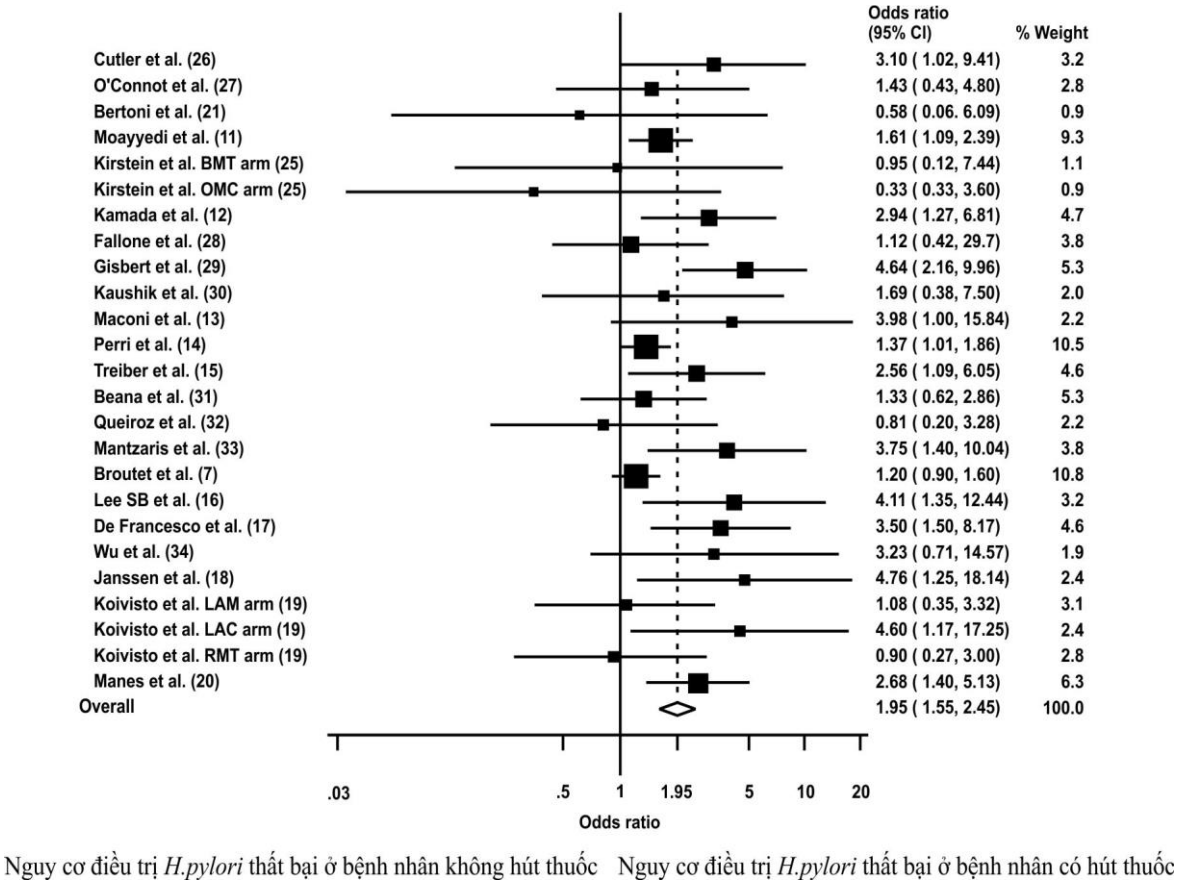
Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo PP ở bệnh nhân có hút thuốc chỉ đạt 80,0% tuy thấp hơn so với bệnh nhân không hút thuốc đạt 90,8% (Bảng 3.20) nhưng khi phân tích đa biến, đặc điểm hút thuốc không phải là yếu tố nguy cơ liên quan đến kết quả điều trị của phác đồ EBMT, với OR=0,5 (95%CI 0,1-2,8), p=0,409 (Bảng 3.34).

Ghi nhận của chúng tôi tương tự với tác giả Kim SE [124] và Muller [163].

Bằng phác đồ PBMT 7 ngày, Kim SE đạt được tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có hút thuốc là 92,5% thấp hơn so với ở bệnh nhân không hút thuốc là 95,0%, nhưng khác biệt không có ý nghĩa và xác định không có mối liên quan giữa hút thuốc với kết quả tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT, với OR=1,48 (95%CI 0,56-3,93) [124]. Trong nghiên cứu của Muller, với kết quả điều trị bằng phác đồ PBMT 10 ngày, ngay khi phân tích đơn biến, tác giả cho thấy không có mối liên quan giữa tỷ lệ tiệt trừ với đặc điểm bệnh nhân có hút thuốc, với OR=0,37 (95%CI 0,10-1,41) [163].

Nhưng cũng điều trị *H. pylori* bằng phác đồ PBMT, khi phân tích đa biến kết quả tiệt trừ, Pan KF cho thấy hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan thuận với điều trị thất bại, với OR=1,28 (95%CI 1,19-1,37) [172]. Sự khác biệt này có lẽ nghiên cứu của Pan [172] dựa vào cộng đồng còn các nghiên cứu của Kim SE [124], Muller [163] và của chúng tôi dựa vào bệnh viện. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn ở nhóm không hút là 10,8%, tuy tương tự như của Suzuki là 8,4% [196], nhưng khác với Suzuki, sự khác biệt của chúng tôi chưa có ý nghĩa. Hơn thế, qua phân tích tổng hợp ảnh hưởng của hút thuốc lên kết quả tiệt trừ *H. pylori* của nhiều phác đồ, trong đó có PBMT, Suzuki còn tìm thấy hút thuốc là yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với điều trị thất bại,

với OR=1,95 (95%CI 1,55-2,45) như Biểu đồ 4.1 [196], trong khi chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa hút thuốc và kết quả tiệt trừ của phác đồ EBMT.



Biểu đồ 4.1. Kết quả phân tích tổng hợp nguy cơ điều trị *Helicobacter pylori* thất bại ở bệnh nhân có hút thuốc

(Suzuki T và cs, 2006 [196])

Các nghiên cứu của Kim [124], Muller [163], Suzuki [196] và kết quả nghiên cứu của chúng tôi đều cho thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có hút thuốc thấp hơn ở bệnh nhân không hút, mặc dù chưa có ý nghĩa như nghiên cứu của Pan [172], chúng tôi cho rằng trước khi tiến hành điều trị tiệt trừ ở bệnh nhân có hút thuốc, nhà lâm sàng nên tư vấn và khuyến khích người bệnh ngưng hút thuốc, ít nhất trong liệu trình điều trị, điều này sẽ giúp bệnh nhân có thể đạt được kết quả tiệt trừ tương đương bệnh nhân không hút thuốc [153].

4.3.6.4. Liên quan giữa số lần điều trị và kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori

Tỷ lệ tiệt trừ của phác đồ EBMT 10 ngày của chúng tôi ở bệnh nhân điều trị lần đầu, lần 2 và lần 3 trở đi phân tích theo PP đạt 90,7%, 91,7% và 78,9%, tương

ứng (Bảng 3.17). Phân tích đơn biến (Bảng 3.21) và đa biến (Bảng 3.34) cho thấy đặc điểm số lần điều trị không ảnh hưởng đến kết quả tiệt trừ của phác đồ EBMT. Trong phân tích đa biến, khả năng điều trị tiệt trừ ở bệnh nhân điều trị lần 2 thấp hơn so với ở bệnh nhân điều trị lần đầu, với OR=0,9 (95%CI 0,2-5,6), p=0,990 và ở bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi so với ở bệnh nhân điều trị lần đầu, với OR=0,3 (95%CI 0,1-1,2), có giá trị p=0,097.

Kết quả của chúng tôi cho thấy khả năng điều trị tiệt trừ ở bệnh nhân điều trị từ lần thứ ba trở đi thấp hơn so với bệnh nhân chưa điều trị, dù điều này chưa đạt mức ý nghĩa thống kê, nhưng nhận xét này tương tự với nghiên cứu của Kim BJ (2016), khi phân tích đa biến tác giả cho thấy khả năng điều trị thành công ở bệnh nhân có tiền sử điều trị tiệt trừ *H. pylori* trước đây thấp hơn so với ở bệnh nhân chưa từng điều trị: nếu bệnh nhân đã được điều trị tiệt trừ trong vòng 1 năm thì OR=0,364 (95%CI 0,207-0,640); nếu bệnh nhân được điều trị đã hơn 1 năm thì OR=0,627 (95%CI 0,425-0,925), p< 0,001 [122].

Đối với bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi, tỷ lệ tiệt trừ của chúng tôi đạt 75,0% theo ITT (Bảng 3.14) và 78,9% theo PP (Bảng 3.15). Kết quả của chúng tôi thấp hơn của Dore [74], khi tác giả điều trị tiệt trừ bằng phác đồ PBMT đạt tỷ lệ thành công ở bệnh nhân điều trị từ lần 3 trở đi cao hơn nhiều so với chúng tôi, 93% (ITT) và 97% (PP), là do liệu trình của Dore dài hơn chúng tôi (14 ngày so với 10 ngày của chúng tôi) [74]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi lại cao hơn của Gisbert [92], khi tác giả chỉ đạt tỷ lệ tiệt trừ 65% theo ITT và 67% theo PP, tuy vậy Gisbert đã đề nghị chấp nhận phác đồ PBMT để điều trị kinh nghiệm lần 3 [92].

4.3.6.5. Liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn với kết quả tiệt trừ Helicobacter pylori

Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong các yếu tố mô học được đưa vào phân tích kết quả điều trị theo PP và phân tích đơn biến, chỉ có yếu tố viêm teo hang vị là có khả năng ảnh hưởng đến hiệu quả phác đồ EBMT, với giá trị p thấp dưới 0,25 (Bảng 3.25), nên yếu tố này được đưa vào phân tích đa biến [108].

Ở bệnh nhân có viêm teo hang vị, tỷ lệ tiệt trừ theo PP đạt 81,8% thấp hơn ở bệnh nhân không có viêm teo hang vị đạt 91,4%, với p=0,121 (Bảng 3.25) và khi phân tích đơn biến có OR=0,4 (95%CI 0,1-1,3), p=0,122 (Bảng 3.26). Khi phân tích đa biến, đặc

điểm viêm teo hang vị không phải là yếu tố nguy cơ liên quan kết quả tiệt trừ của phác đồ EBMT, với OR=0,4 (95%CI 0,1-1,4), p=0,148 (Bảng 3.34).

Kết quả này của chúng tôi khác với của Kalkan (2016) khi tác giả dùng yếu tố viêm teo để xếp giai đoạn viêm dạ dày theo OLGA, cho thấy tỷ lệ viêm dạ dày nặng OLGA III-IV ở nhóm điều trị thất bại cao hơn ở nhóm điều trị tiệt trừ (p<0,05), và viêm dạ dày nặng OLGA III-IV cũng là yếu tố nguy cơ độc lập với điều trị thất bại của phác đồ PBMT 14 ngày khi phân tích hồi quy đa biến, với p=0,03 [118]. Y văn còn ít tài liệu đề cập liên quan giữa viêm teo dạ dày với tỷ lệ tiệt trừ của phác đồ PBMT.

Viêm teo dạ dày có ảnh hưởng đến việc bài tiết acid của dạ dày và điều này có thể đòi hỏi thay đổi cách tiếp cận điều trị tiệt trừ, tuy nhiên việc chẩn đoán mô bệnh học trước điều trị thường ít khả thi [84]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc lấy mỗi vị trí hang vị và thân vị một mẫu để đánh giá viêm teo có thể làm cho nhận định về tình trạng viêm teo của bệnh nhân còn chưa đầy đủ. Tuy nhiên, từ kết quả nghiên cứu của Kalkan [118] và của chúng tôi, có thể nhận thấy khi điều trị *H. pylori* bằng phác đồ PBMT, tỷ lệ tiệt trừ ở nhóm bệnh nhân có viêm teo hang vị thấp hơn nhóm không có viêm teo hang vị.

4.3.6.6. Liên quan giữa tuân thủ dùng thuốc và kết quả tiệt trừ

Phân tích đa biến của Kim BJ trên 3.700 bệnh nhân được dùng nhiều phác đồ điều trị *H. pylori* khác nhau, cho thấy tuân thủ thuốc <80% là yếu tố tiên lượng điều trị tiệt trừ thất bại, với OR=0,375 (95%CI 0,196-0,717), p<0,001 [122]. Chúng tôi chỉ đánh giá mối liên quan này chỉ ở nhóm bệnh nhân dùng ≥80% thuốc, do những bệnh nhân dùng <80% thuốc bị loại khỏi phân tích PP.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dù cùng tuân thủ dùng thuốc như nhau, nhưng nếu bệnh nhân dùng >90% thuốc được cấp thì tỷ lệ tiệt trừ đạt 91,0% cao hơn ở nhóm dùng từ 80% đến ≤90% lượng thuốc được cấp chỉ đạt 50,0%, với p=0,017 (Bảng 3.28). Hơn nữa, có mối liên quan rõ rệt giữa tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao với kết quả điều trị tiệt trừ, với OR=10,1 (95%CI 1,2-80,7), p=0,001 trong phân tích đơn biến (Bảng 3.29). Đặc điểm này vẫn còn có ý nghĩa là yếu tố độc lập, liên quan thuận với kết quả tiệt trừ trong phân tích đa biến, với OR=13,4 (95%CI 2,1-86,7), p=0,006 (Bảng 3.34).

Cho đến nay, qua tìm hiểu y văn, chúng tôi nhận thấy đây là lần đầu tiên nghiên cứu của chúng tôi đề cập đến vấn đề này.

Qua phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT 10 ngày, chúng tôi nhận thấy các yếu tố như nhóm tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc không có vai trò tiên lượng kết quả tiệt trừ của phác đồ EBMT, tương tự nhận xét của Kalkan [118], Kim SE [124]; và yếu tố mô bệnh học viêm teo hang vị cũng không có vai trò tiên lượng kết quả tiệt trừ như Kalkan [118]; yếu tố tiền sử số lần điều trị tiệt trừ *H. pylori* từ lần thứ ba trở đi có OR=0,4 (95%CI 0,1-1,2), tuy có giá trị p khá thấp (p=0,097) nhưng vẫn không có ý nghĩa tiên lượng điều trị thất bại. Chỉ có đặc điểm tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao từ ≥90% đến 100% thuốc được cấp là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất, có mối liên quan thuận với kết quả điều trị tiệt trừ, với OR=13,4 (95%CI 2,1-86,7), p=0,006. Khả năng tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao cao hơn 13,4 lần so với khả năng tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức thấp.

Mặc dù phác đồ PBMT khá thường gặp tác dụng phụ [104], nhưng nếu bệnh nhân được tư vấn kỹ về lợi ích của việc điều trị tiệt trừ *H. pylori*, được giải thích rõ về những tác dụng phụ nhẹ thoáng qua mà bệnh nhân có thể gặp, để người bệnh hợp tác và tuân thủ tốt [169], đặc biệt khi đạt được tuân thủ tốt - mức cao như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cùng với việc khuyến cáo bệnh nhân bỏ hút thuốc hoặc ít nhất ngưng hút trong liệu trình điều trị [153], tự họ sẽ góp phần đạt kết quả tiệt trừ tốt hơn.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát tình hình đề kháng clarithromycin, levofloxacin bằng Epsilometer và đánh giá hiệu quả tiệt trừ của phác đồ EBMT 10 ngày ở 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Tỷ lệ *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin được khảo sát bằng Epsilometer ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn và một số yếu tố liên quan đề kháng kháng sinh

1.1. Tỷ lệ H. pylori đề kháng clarithromycin, levofloxacin

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng clarithromycin chung là 72,5%. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại là 94,3% cao hơn ở bệnh nhân chưa điều trị là 66,1%, p<0,005.

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với levofloxacin chung là 40,3% và có tính khuynh hướng tăng theo nhóm tuổi, p<0,05. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với levofloxacin ở bệnh nhân chưa điều trị là 37,8% và ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại là 48,6%.

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kép với clarithromycin và levofloxacin chung là 30,7%. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kép với clarithromycin và levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại là 45,7% cao hơn ở bệnh nhân chưa từng điều trị là 26,3%, p<0,05.

1.2. Các yếu tố liên quan H. pylori đề kháng clarithromycin, levofloxacin

- Bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại và nhóm tuổi ≥30 là hai yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với đề kháng clarithromycin, có OR=7,7 (95%CI 1,7-34,7) và OR=3,2 (95%CI 1,3-7,7), p<0,05, tương ứng.

- Chưa tìm thấy yếu tố liên quan đến chủng *H. pylori* đề kháng levofloxacin.

2. Kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tỷ lệ tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan hiệu quả điều trị

2.1. Tỷ lệ tiệt trừ H. pylori

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo thiết kế nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân chung đạt 89,3%, ở nhóm điều trị lần đầu đạt 90,7% và ở nhóm đã từng điều trị thất bại đạt 86,1%.

- Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* theo ý định điều trị ở nhóm bệnh nhân chung đạt 80,7%, ở nhóm điều trị lần đầu đạt 79,5% và ở nhóm đã từng điều trị thất bại đạt 84,1%.

2.2. Tác dụng phụ của phác đồ EBMT 10 ngày

Tác dụng phụ gặp ở 81,9% bệnh nhân, gồm 60,2% mức độ nhẹ thoáng qua, 19,3% mức độ vừa, 0,6% mức độ nặng và 1,8% mức độ rất nặng.

2.3. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc

Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt đạt 97,0%, trong đó tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao chiếm 96,0%.

2.4. Yếu tố liên quan hiệu quả tiệt trừ của phác đồ EBMT 10 ngày

Tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao là yếu tố độc lập, liên quan thuận với kết quả tiệt trừ *H. pylori*, có OR=13,4 (95%CI 2,1-86,7), p<0,01.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu áp dụng Epsilometer để đánh giá tình hình *Helicobacter pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin và dùng phác đồ EBMT 10 ngày để điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* ở 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*, chúng tôi đưa ra một số kiến nghị sau:

- Do tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với clarithromycin và levofloxacin khá cao nên việc chọn phác đồ ba thuốc có clarithromycin làm phác đồ điều trị tiệt trừ kinh nghiệm đầu tay và phác đồ ba thuốc có levofloxacin để điều trị lần hai hiện nay ở Đồng Nai có thể không còn phù hợp.

- Nên chỉ định phác đồ EBMT 10 ngày để điều trị tiệt trừ *H. pylori* cho bệnh nhân lần đầu và sau thất bại lần đầu. Việc khuyến khích bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt đạt mức cao sẽ góp phần làm tăng hiệu quả tiệt trừ của phác đồ này.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

1. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy (**2014**). *Cập nhật về Helicobacter pylori: đề kháng kháng sinh, chẩn đoán và điều trị năm 2012.* Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt Nam, tập IX, số 34, trang 2179-2190.

2. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Sĩ Tuấn, Lê Nguyễn Đăng Khoa, Nguyễn Thị Minh Thi, Phạm Thị Thu Hằng, Phạm Thị Hiền, Bùi Nam Trân (**2014**). *Đánh giá Helicobacter pylori đề kháng với clarithromycin và levofloxacin bằng epsilometer test tại Đồng Nai, năm 2013.* Tạp chí y học thực hành, số 1(903), trang 89-93.

3. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Trần Đức Anh (**2015**). *Đề kháng kháng sinh và kết quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori dựa vào kháng sinh đồ ở bệnh nhân viêm dạ dày đã điều trị thất bại từ 2 lần trở lên*. Tạp chí y dược học, số 28+29, trang 20-28.

Báo cáo tại hội nghị nghiên cứu sinh Trường đại học Y- Dược Huế năm 2015.

4. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Thanh Hải (**2016**). *Viêm dạ dày mạn có nhiễm Helicobacter pylori : hiệu quả điều trị tiệt trừ của phác đồ bốn thuốc có bismuth (EBMT).* Tạp chí y dược học, số 32, trang 149-158.

Báo cáo tại hội nghị tiêu hoá các nước Đông Nam Á lần thứ 11 và hội nghị khoa học tiêu hoá toàn quốc lần thứ 22, năm 2016.

5. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy (**2017**). *Cập nhật điều trị Helicobacter pylori năm 2017*. Hội nghị khoa học nội khoa toàn quốc lần thứ X. Tạp chí Nội khoa Việt Nam, số tháng 4/2017, trang 7-14.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thị Hòa Bình (2001). *Nghiên cứu chẩn đoán bệnh viêm dạ dày mạn tính bằng nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori.* Luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, tr.49,65,75-76.
2. Bộ Y tế (2009). *Dược thư quốc gia Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.219-221,497-499,794-797,1074-1077.
3. Bộ Y tế. (2013). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Giải phẫu bệnh - Tế bào học.
4. Bộ Y tế. (2013). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Vi sinh Y học.
5. Bộ Y tế. (2014). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật Nội khoa, chuyên ngành Tiêu hóa.
6. Nguyễn Quang Chung, Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng (2007), Hình ảnh nội soi, mô bệnh học của viêm dạ dày mạn có nhiễm *Helicobacter pylori*, *Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam, II*(7), tr.389-394.
7. Nguyễn Thanh Dung, Bùi Quang Đi, Hoàng Trọng Thảng (2011), Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*, *Tạp chí Y dược học, 2*, tr.168-175.
8. Quách Trọng Đức (2009), Đặc điểm teo niêm mạc dạ dày trên nội soi theo phân loại Kimura., *Y học TP. Hồ Chí Minh, 13* (Phụ bản Số 1), tr.23-28.
9. Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miên (2012). Điều trị loét dạ dày tá tràng. Trong: Châu Ngọc Hoa (Chủ biên), *Điều trị học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh, tr.209-224.
10. Hội Khoa học tiêu hóa Việt Nam (2013). *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh, tr.1-38.
11. Đặng Ngọc Qúy Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Sĩ Tuấn, và cs (2014), Đánh giá *Helicobacter pylori* đề kháng với Clarithromycin và Levofloxacin bằng Epsilometer test tại Đồng Nai, năm 2013, *Y học thực hành, 903*(1), tr.89-93.
12. Trần Văn Huy, Trần Quang Trung (2016). Nội soi thực quản, dạ dày, tá tràng. Trong: Trần Văn Huy (Chủ biên), *Nội soi tiêu hóa cơ bản*. Nhà xuất bản Đại học Huế, Huế, tr.19-31.

13. Công ty Nam Khoa (2012). *Pylori test (Hướng dẫn sử dụng).*
14. Đào Văn Long (2014). *Bài tiết acid dịch vị và bệnh lý liên quan*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.60-154.
15. Tạ Long (2003). *Bệnh lý dạ dày tá tràng và vi khuẩn Helicobacter pylori*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.21,64-89,190.
16. Tạ Long (2007), Viêm dạ dày mạn, *Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam, II*(6), tr.329-338.
17. 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 hoá Việt Nam, VIII*(33), tr.2139-2140.
18. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy, Trần Thị Như Hoa, Lê Văn An, Antonella Santona, Bianca Paglietti, Salvatore Rubino (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), tr.2122-2132.
19. Lê Đình Minh Nhân, Võ Thị Chi Mai (2006), Tính đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trong bệnh viêm loét dạ dày tá tràng, *Y học TP. Hồ Chí Minh, 10*(Phụ bản số 1), tr.73-75.
20. Nhóm nghiên cứu quốc gia GARP-Việt Nam (NWG) (2010). Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam.
21. Hà Thị Minh Thi, Trần Văn Huy (2013), Ứng dụng kỹ thuật PCR-RFLP để xác định các đột biến A2142G và A2143G trên gene 23S rRNA gây đề kháng Clathromycine của vi khuẩn Helicobacter pylori, *Tạp chí Y dược học* (14), tr.56-63.
22. Nguyễn Đức Toàn, Nguyễn Văn Thịnh, Nguyễn Thị Nguyệt, Dương Thu Hương, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Tạ Long, Lê Hữu Song (2012), Tình hình kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày và loét tá tràng, *Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam, VII*(27), tr.1783-1789.
23. Trần Thiện Trung, Phạm Văn Tấn, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2009), Hiệu quả của phác đồ EAL và EBMT trong tiệt trừ *Helicobacter pylori* sau điều trị thất bại lần đầu, *Y học TP. Hồ Chí Minh, 13*(Phụ bản số 1), tr.11-17.

24. 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, TP. Hồ Chí Minh, tr.51-75, 108-110.
25. Nguyễn Thúy Vinh, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Hoàng Tuấn Anh, Nguyễn Thị Quỳnh Hoa, Lê Băng Sơn, Nguyễn Văn Hòa, Hà Văn Mạo (2003), Vấn đề kháng Clarithromycin, Amoxicillin và Metronidazole của vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong 3 năm (2000-2002), *Y học Việt Nam*(4), tr.45-52.

TIẾNG ANH

26. AB BIODISK (2008). *Etest application sheet- Helicobacter pylori*.
27. Ables, A. Z., Simon, I., Melton, E. R. (2007), Update on *Helicobacter pylori* treatment, *Am Fam Physician, 75*(3), pp.351-358.
28. Aftab, H., Miftahussurur, M., Subsomwong, P., et al. (2016), *Helicobacter pylori* antibiotic susceptibility patterns in Bangladesh: Emerging levofloxacin resistance, *J Infect Dev Ctries, 10*(3), pp.245-253.
29. Ahmad, N., Zakaria, W. R., Mohamed, R. (2011), Analysis of antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* isolates from Malaysia, *Helicobacter, 16*(1), pp.47-51.
30. Almeida, N., Romaozinho, J. M., Donato, M. M., et al. (2014), *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal, *Clin Microbiol Infect, 20*(11), pp.1127-1133.
31. Alsohaibani, F., Al Ashgar, H., Al Kahtani, K., et al. (2015), Prospective trial in Saudi Arabia comparing the 14-day standard triple therapy with the 10-day sequential therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection, *Saudi J Gastroenterol, 21*(4), pp.220-225.
32. An, B., Moon, B. S., Kim, H., et al. (2013), Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains and its effect on *H. pylori* eradication rates in a single center in Korea, *Ann Lab Med, 33*(6), pp.415-419.
33. Andrew, A., Wyatt, J. I., Dixon, M. F. (1994), Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system, *Histopathology, 25*(4), pp.317-322.

34. Andrews, J. M., Howe, R. A. (2011), BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 10), *J Antimicrob Chemother, 66*(12), pp.2726-2757.
35. Ang, T. L., Fock, K. M., Ang, D., et al. (2016), The Changing Profile of *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Singapore: A 15-Year Study, *Helicobacter, 21*(4), pp.261-265.
36. Atherton, J. C., Blaser, M. J. (2015). *Helicobacter pylori* infections. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J (Eds.), *Harrison's Principles of internal medicine*. (19th ed.), The Mc Graw Hill, New York, Vol. 1, pp.1038-1042.
37. Beg, S., Ragunath, K., Wyman, A., et al. (2017), Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS), *Gut.* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/28821598.
38. Best, L. M., Haldane, D. J., Keelan, M., et al. (2003), Multilaboratory comparison of proficiencies in susceptibility testing of *Helicobacter pylori* and correlation between agar dilution and E test methods, *Antimicrob Agents Chemother, 47*(10), pp.3138-3144.
39. Bhasin, D. K., Sharma, B. C., Ray, P. (2000), Drug resistance in *Helicobacter pylori* infection, *Indian J Gastroenterol, 19*(Suppl 1), pp.S29-32.
40. Binh, T. T., Shiota, S., Nguyen, L. T., Ho, D. D., Hoang, H. H., Ta, L., Trinh, D. T., Fujioka, T., Yamaoka, Y. (2013), The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam, *J Clin Gastroenterol, 47*(3), pp.233-238.
41. BioMérieux SA (2004). *GENbag, GENbox - Atmosphere generators and incubation jars*.
42. BioMérieux SA (2012). *Etest - Antimicrobial Susceptibility Testing*.
43. Blanchard, T. G., Nedrud, J. G. (2012). Laboratory maintenance of *Helicobacter* species, *Current Protocols in Microbiology* (February 2012 ed., Vol.24, pp.8B.1.1-8B.1.19) John Wiley & Sons, Inc.

44. Boixeda, D., Bermejo, F., Martin-De-Argila, C., et al. (2002), Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection, *Aliment Pharmacol Ther, 16*(8), pp.1457-1460.
45. Borody, T. J., George, L. L., Brandl, S., et al. (1992), *Helicobacter pylori* eradication with doxycycline-metronidazole-bismuth subcitrate triple therapy, *Scand J Gastroenterol, 27*(4), pp.281-284.
46. Borody, T. J., Andrews, P., Fracchia, G., et al. (1995), Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*, *Gut, 37*(4), pp.477-481.
47. Boyanova, L., Mitov, I. (2010), Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents, *Expert Rev Anti Infect Ther, 8*(1), pp.59-70.
48. Boyanova, L. (2011). *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics. In: Boyanova L (Ed.), *Helicobacter pylori*. Caister Academic Press, Norfolk, pp.201-236.
49. Boyanova, L. (2011). Microbiology and characteristics of *Helicobacter pylori*. In: Boyanova L (Ed.), *Helicobacter pylori*. Caister Academic Press, Norfold, pp.29-69.
50. Broutet, N., Tchamgoue, S., Pereira, E., Lamouliatte, H., Salamon, R., Megraud, F. (2003), Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy - results of an individual data analysis of 2751 patients, *Aliment Pharmacol Ther, 17*(1), pp.99-109.
51. Brown, L. M. (2000), *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission, *Epidemiol Rev, 22*(2), pp.283-297.
52. Brunton, L. L. (2011). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. (12th ed.). The McGraw-Hill Companies, Inc., San Diego, California, pp.1309-1322, 1337, 1428-1430, 1521-1526.
53. Caliskan, R., Tokman, H. B., Erzin, Y., et al. (2015), Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey, *Rev Soc Bras Med Trop, 48*(3), pp.278-284.

54. Cambau, E., Allerheiligen, V., Megraud, F., et al. (2009), Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*, *J Clin Microbiol*, *47*(11), pp.3600-3607.
55. Carothers, J. J., Bruce, M. G., McMahon, B. J., et al. (2007), The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection, *Clin Infect Dis*, *44*(2), pp.5-8.
56. Carrilho, C., Modcoicar, P., Cunha, L., et al. (2009), Prevalence of *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and intestinal metaplasia in Mozambican dyspeptic patients, *Virchows Arch*, *454*(2), pp.153-160.
57. Centers for Disease Control and Prevention (2009), State-specific secondhand smoke exposure and current cigarette smoking among adults - United States, 2008., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, *58*, pp.1232-1235.
58. Centers for Disease Control and Prevention (2016). *Glossary of terms related to antibiotic resistance*, from www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html.
59. Chang, W. L., Sheu, B. S., Cheng, H. C., et al. (2009), Resistance to metronidazole, clarithromycin and levofloxacin of *Helicobacter pylori* before and after clarithromycin-based therapy in Taiwan, *J Gastroenterol Hepatol*, *24*(7), pp.1230-1235.
60. Chen, P. Y., Wu, M. S., Chen, C. Y., et al. (2016), Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection, *Aliment Pharmacol Ther*, *44*(5), pp.427-437.
61. Chey, W. D., Wong, B. C. (2007), American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection, *Am J Gastroenterol*, *102*(8), pp.1808-1825.
62. Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W., Moss, S. F. (2017), ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection, *Am J Gastroenterol*, *112*(2), pp.212-239.
63. Claxton, A. J., Cramer, J., Pierce, C. (2001), A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance, *Clin Ther*, *23*(8), pp.1296-1310.

64. Clinical and Laboratory Standards Institute (2010). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline- Second Edition. CLSI document M45-A2. Wayne. PA.
65. Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., Dammacco, F. (2013), *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review), *Int J Oncol, 42*(1), pp.5-18.
66. Cotton, P. B., Williams, C. B. (2008). Upper Endoscopy: Diagnostic Techniques. In: *Practical Gastrointestinal Endoscopy: The Fundamentals*. (6th ed.), Blackwell Publishing Ltd., Oxford, pp.37-60.
67. De Boer, W. A., van Etten, R. J., Schneeberger, P. M., Tytgat, G. N. (2000), A single drug for *Helicobacter pylori* infection: first results with a new bismuth triple monocapsule, *Am J Gastroenterol, 95*(3), pp.641-645.
68. De Francesco, V., Giorgio, F., Hassan, C., Manes, G., Vannella, L., Panella, C., Ierardi, E., Zullo, A. (2010), Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review, *J Gastrointestin Liver Dis, 19*(4), pp.409-414.
69. De Francesco, V., Zullo, A., Hassan, C., Giorgio, F., Rosania, R., Ierardi, E. (2011), Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal, *World J Gastrointest Pathophysiol, 2*(3), pp.35-41.
70. Delchier, J. C., Malfertheiner, P., Thieroff-Ekerdt, R. (2014), Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori, Aliment Pharmacol Ther, 40*(2), pp.171-177.
71. Destura, R. V., Labio, E. D., Barrett, L. J., et al. (2004), Laboratory diagnosis and susceptibility profile of *Helicobacter pylori* infection in the Philippines, *Ann Clin Microbiol Antimicrob, 3*(25), pp.1-6.
72. Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., Correa, P. (1996), Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994, *Am J Surg Pathol, 20*(10), pp.1161-1181.

73. Dore, M. P., Graham, D. Y., Mele, R., et al. (2002), Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection, *Am J Gastroenterol, 97*(4), pp.857-860.
74. Dore, M. P., Marras, L., Maragkoudakis, E., et al. (2003), Salvage therapy after two or more prior *Helicobacter pylori* treatment failures: the super salvage regimen, *Helicobacter, 8*(4), pp.307-309.
75. Dore, M. P., Farina, V., Cuccu, M., Mameli, L., Massarelli, G., Graham, D. Y. (2011), Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days, *Helicobacter, 16*(4), pp.295-300.
76. Du, Y., Bai, Y., Xie, P., et al. (2014), Chronic gastritis in China: a national multi-center survey, *BMC Gastroenterol, 14*(21), pp.1-9.
77. Elviss, N. C., Owen, R. J., Xerry, J., Walker, A. M., Davies, K. (2004), *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales, *J Antimicrob Chemother, 54*(2), pp.435-440.
78. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST. (2013). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, valid from 02/11/2013. http://www.eucast.org.
79. Eusebi, L. H., Zagari, R. M., Bazzoli, F. (2014), Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter, 19 Suppl 1*, pp.1-5.
80. Fallone, C. A., Loo, V. G., Lough, J., Barkun, A. N. (1997), Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*, *Helicobacter, 2*(1), pp.32-35.
81. Fallone, C. A., Chiba, N., van Zanten, S. V., et al. (2016), The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults, *Gastroenterology, 151*(1), pp.51-69.
82. Fischbach, L. A., van Zanten, S., Dickason, J. (2004), Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies, *Aliment Pharmacol Ther, 20*(10), pp.1071-1082.

83. Fischbach, L. A., Evans, E. L. (2007), Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*, *Aliment Pharmacol Ther*, *26*(3), pp.343-357.
84. Fischbach, L. A., Bravo, L. E., Zarama, G. R., et al. (2009), A randomized clinical trial to determine the efficacy of regimens containing clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin among histologic subgroups for *Helicobacter pylori* eradication in a developing country, *Helicobacter*, *14*(2), pp.100-108.
85. Fock, K. M., Katelaris, P., Sugano, K., et al. (2009), Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection, *J Gastroenterol Hepatol*, *24*(10), pp.1587-1600.
86. Gao, W., Cheng, H., Hu, F., Li, J., Wang, L., Yang, G., Xu, L., Zheng, X. (2010), The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China, *Helicobacter*, *15*(5), pp.460-466.
87. Genta, R. M., Graham, D. Y. (1994), Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution, *Gastrointest Endosc*, *40*(3), pp.342-345.
88. Georgopoulos, S. D., Papastergiou, V., Karatapanis, S. (2013), Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*, *Expert Opin Pharmacother*, *14*(2), pp.211-223.
89. Ghotaslou, R., Leylabadlo, H. E., Asl, Y. M. (2015), Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review, *World J Methodol*, *5*(3), pp.164-174.
90. Gisbert, J. P., Marcos, S., Gisbert, J. L., Pajares, J. M. (2001), *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *13*(11), pp.1303-1307.
91. Gisbert, J. P., Gisbert, J. L., Marcos, S., et al. (2008), Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients, *Aliment Pharmacol Ther*, *27*(4), pp.346-354.
92. Gisbert, J. P., Perez-Aisa, A., Rodrigo, L., et al. (2014), Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection, *Dig Dis Sci*, *59*(2), pp.383-389.

93. Gisbert, J. P., Romano, M., Gravina, A. G., et al. (2015), *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments, *Aliment Pharmacol Ther, 41*(8), pp.768-775.
94. Glupczynski, Y., Labbe, M., Hansen, W., Crokaert, F., Yourassowsky, E. (1991), Evaluation of the E test for quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori, J Clin Microbiol, 29*(9), pp.2072-2075.
95. Glupczynski, Y. (1996). Culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing. In: Megraud F, Lee A (Eds.), *Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research*. WB Saunders Company Ltd, London, pp.17-32.
96. Glupczynski, Y. (1998). Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview In: Hunt RH, Tytgat GNJ (Eds.), *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998*. Kluwer Academic Publishers, pp.398-415.
97. Glupczynski, Y. (1998), Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview, *Acta Gastroenterol Belg, 61*(3), pp.321-326.
98. Glupczynski, Y., Broutet, N., Megraud, F., et al. (2002), Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial suceptibility testing of *Helicobacter pylori, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 21*(7), pp.549-552.
99. Graham, D. Y., Lew, G. M., Malaty, H. M., et al. (1992), Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy, *Gastroenterology, 102*(2), pp.493-496.
100. Graham, D. Y. (2004). Peptic ulcer disease. In: Goldman L, Ausiello D (Eds.), *Cecil textbook of medicine*. (22nd ed.), Saunders, Philadelphia, pp.827-834.
101. Graham, D. Y., Lu, H., Yamaoka, Y. (2008), Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond, *Drugs, 68*(6), pp.725-736.
102. Graham, D. Y., Fischbach, L. (2010), *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance, *Gut, 59*(8), pp.1143-1153.

103. Graham, D. Y., Lee, Y. C., Wu, M. S. (2014), Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence, *Clin Gastroenterol Hepatol*, *12*(2), pp.177-186.
104. Graham, D. Y., Lee, S. Y. (2015), How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly, *Gastroenterol Clin North Am*, *44*(3), pp.537-563.
105. Graham, D. Y., Mohammadi, M. (2016). Synopsis of Antibiotic Treatment. In: Kim N (Ed.), *Helicobacter pylori*. Springer Nature, pp.417-426.
106. Hoang, T. T., Bengtsson, C., Phung, D. C., Sorberg, M., Granstrom, M. (2005), Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Vietnam, *Clin Diagn Lab Immunol*, *12*(1), pp.81-85.
107. Horiki, N., Omata, F., Uemura, M., et al. (2009), Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan, *Helicobacter*, *14*(5), pp.86-90.
108. Hosmers, D. (2013). Model-building strategies and methods for logistic regression. In: Hosmers DW, Lemeshow S, Sturdivant RX (Eds.), *Applied Logistic Regression*. (3rd ed.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, pp.89-152.
109. Hu, Y., Zhang, M., Lu, B., Dai, J. (2016), *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem, *Helicobacter*, *21*(5), pp.349-363.
110. Huang, J. Q., Hunt, R. H. (1999), Treatment after failure: the problem of "non-responders", *Gut*, *45 Suppl 1*, pp.I40-44.
111. Hunt, R. H., Smaill, F. M., Fallone, C. A., Sherman, P. M., Veldhuyzen van Zanten, S. J., Thomson, A. B. (2000), Implications of antibiotic resistance in the management of *Helicobacter pylori* infection: Canadian Helicobacter Study Group, *Can J Gastroenterol*, *14*(10), pp.862-868.
112. Hwang, J. J., Lee, D. H., Lee, A. R., Yoon, H., Shin, C. M., Park, Y. S., Kim, N. (2015), Fourteen- vs seven-day bismuth-based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication, *World J Gastroenterol*, *21*(26), pp.8132-8139.

113. International Agency for Research on Cancer - *Helicobacter pylori* Working Group (1994), Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994, *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 61*, pp.1-241.
114. International Agency for Research on Cancer - *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No 8).
115. Jaspersen, D. (2000), Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management, *Drug Saf, 22*(3), pp.237-249.
116. Jerris, R. C., Fields, P. A., and Nicholson, M. A. (2007). *Helicobacter pylori* cultures. In: Garcia LS (Ed.), *Clinical microbiology procedures handbook*. (3rd ed.), ASM Press, Washington, DC., pp.3.8.4.1-3.8.4.5.
117. Ji, Z., Han, F., Meng, F., Tu, M., Yang, N., Zhang, J. (2016), The association of age and antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: a study in Jiaxing City, Zhejiang Province, China, *Medicine (Baltimore), 95*(8), pp.1-6.
118. Kalkan, I. H., Sapmaz, F., Guliter, S., Atasoy, P. (2016), Severe gastritis decreases success rate of *Helicobacter pylori* eadication, *Wien Klin Wochenschr, 128*(9-10), pp.329-334.
119. Kao, C. Y., Sheu, B. S., Wu, J. J. (2016), *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis, *Biomed J, 39*(1), pp.14-23.
120. 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), pp.799-807.
121. Katelaris, P. H., Forbes, G. M., Talley, N. J., Crotty, B. (2002), A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study, *Gastroenterology, 123*(6), pp.1763-1769.

122. Kim, B. J., Kim, H. S., Song, H. J., et al. (2016), Online Registry for Nationwide Database of Current Trend of *Helicobacter pylori* Eradication in Korea: Interim Analysis, *J Korean Med Sci, 31*(8), pp.1246-1253.
123. Kim, N., Park, Y. S., Song, I. S., et al. (2008), Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease, *Helicobacter, 13*(4), pp.245-255.
124. Kim, S. E., Park, M. I., Park, S. J., et al. (2017), Second-line bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and impact of diabetes, *World J Gastroenterol, 23*(6), pp.1059-1066.
125. Koletzko, S., Jones, N. L., Goodman, K. J., et al. (2011), Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr, 53*(2), pp.230-243.
126. Koskenpato, J., Farkkila, M., Sipponen, P. (2002), *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia, *Scand J Gastroenterol, 37*(7), pp.778-784.
127. Kotilea, K., Mekhael, J., Salame, A., et al. (2017), Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children, *Helicobacter, 22*(4), pp.1-7.
128. Kumala, W., Rani, A. (2006), Patterns of *Helicobacter pylori* isolate resistance to fluoroquinolones, amoxicillin, clarithromycin and metronidazoles, *Southeast Asian J Trop Med Public Health, 37*(5), pp.970-974.
129. Kumar, D., Dhar, A., Dattagupta, S., Ahuja, V., Mathur, M., Sharma, M. P. (2002), Pre and post eradication gastric inflammation in *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer, *Indian J Gastroenterol, 21*(1), pp.7-10.
130. Kuo, C. H., Hsu, P. I., Kuo, F. C., et al. (2013), Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized controlled trial, *J Antimicrob Chemother, 68*(1), pp.222-228.

131. Kusters, J. G., van Vliet, A. H., Kuipers, E. J. (2006), Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, *Clin Microbiol Rev, 19*(3), pp.449-490.
132. Lai, Y. C., Wang, T. H., Huang, S. H., Yang, S. S., Wu, C. H., Chen, T. K., Lee, C. L. (2003), Density of *Helicobacter pylori* may affect the efficacy of eradication therapy and ulcer healing in patients with active duodenal ulcers, *World J Gastroenterol, 9*(7), pp.1537-1540.
133. Laine, L., Hunt, R., El-Zimaity, H., Nguyen, B., Osato, M., Spenard, J. (2003), Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial, *Am J Gastroenterol, 98*(3), pp.562-567.
134. Lam, S. K., Talley, N. J. (1998), Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection, *J Gastroenterol Hepatol, 13*(1), pp.1-12.
135. Lash, R., Lauwers, G., Odze, R., Genta, R. (2009). Inflammatory Disorders of the Stomach. In: Odze RD, Goldblum JR (Eds.), *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas* (2nd ed.), Saunders Elselvier, Philadelphia, pp.269-320.
136. Lawson, A. J. (2015). *Helicobacter*. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology*. (11th ed.), ASM Press, Washington DC, Vol. 1, pp.1013-1027.
137. Lee, J. W., Kim, N., Kim, J. M., et al. (2013), Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012, *Helicobacter, 18*(3), pp.206-214.
138. Lee, S. K. (2014). Gastritis and gastric ulcers. In: Chun H J, Yang SK, Choi MG (Eds.), *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, pp.99-122.
139. Lefebvre, M., Chang, H. J., Morse, A., van Zanten, S. V., Goodman, K. J. (2013), Adherence and barriers to *H. pylori* treatment in Arctic Canada, *Int J Circumpolar Health, 72*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416723.

140. Liao, J., Zheng, Q., Liang, X., et al. (2013), Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy, *Helicobacter, 18*(5), pp.373-377.
141. Lind, T., Rydberg, L., Kyleback, A., Jonsson, A., Andersson, T., Hasselgren, G., Holmberg, J., Rohss, K. (2000), Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther, 14*(7), pp.861-867.
142. Liou, J. M., Chang, C. Y., Chen, M. J., et al. (2015), The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors - A Nationwide Study, *PLoS One, 10*(5), pp.1-11.
143. Maharjan, S., Ranabhat, S., Tiwari, M., et al. (2017), *Helicobacter pylori* Associated Chronic Gastritis and Application of Visual Analogue Scale for the Grading of the Histological Parameters in Nepal., *Biomed J Sci & Tech Res 1*(1), pp.1-7.
144. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., et al. (1997), Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group, *Gut, 41*(1), pp.8-13.
145. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., et al. (2007), Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report, *Gut, 56*(6), pp.772-781.
146. Malfertheiner, P., Bazzoli, F., Delchier, J. C., et al. (2011), *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial, *Lancet, 377*(9769), pp.905-913.
147. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., et al. (2012), Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report, *Gut, 61*(5), pp.646-664.

148. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., et al. (2017), Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report, *Gut, 66*, pp.6-30.
149. Marcus, E. A., Sachs, G., Scott, D. R. (2015), Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics, *Aliment Pharmacol Ther, 42*, pp.922–933.
150. Marin, A. C., McNicholl, A. G., Gisbert, J. P. (2013), A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication), *Expert Opin Pharmacother, 14*(7), pp.843-861.
151. Marusic, M., Majstorovic Barac, K., Bilic, A., et al. (2013), Do gender and age influence the frequency of *Helicobacter pylori* infection?, *Wien Klin Wochenschr, 125*(21-22), pp.714-716.
152. Marzio, L., Coraggio, D., Capodicasa, S., Grossi, L., Cappello, G. (2006), Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole, *Helicobacter, 11*(4), pp.237-242.
153. Matsuo, K., Hamajima, N., Ikehara, Y., et al. (2003), Smoking and polymorphisms of fucosyltransferase gene Le affect success of *H. pylori* eradication with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin, *Epidemiol Infect, 130*(2), pp.227-233.
154. McMahon, B. J., Hennessy, T. W., Bensler, J. M., et al. (2003), The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections, *Ann Intern Med, 139*(6), pp.463-469.
155. Megraud, F., Hazell, S., Glupczynski, Y. (2001). Antibiotic Susceptibility and Resistance. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL. (Eds.), *Helicobacter pylori: Phisiology and Genetics*. ASM Press, Washington DC, pp.531-630.
156. Megraud, F., Lehours, P. (2007), *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing, *Clin Microbiol Rev, 20*(2), pp.280-322.

157. Megraud, F. (2010). Antimicrobial resistance and approaches to treatment. In: Sutton P., Mitchell HM. (Eds.), *Helicobacter pylori in the 21st century*. CAB International., London, Vol. 17, pp.45-68.
158. Megraud, F. (2012), The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy, *Therap Adv Gastroenterol, 5*(2), pp.103-109.
159. Megraud, F. (2013), Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance, *Gut Microbes, 4*(6), pp.541-548.
160. Megraud, F., Coenen, S., Versporten, A., et al. (2013), *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption, *Gut, 62*(1), pp.34-42.
161. Miyachi, H., Miki, I., Kasuga, M., et al. (2006), Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan, *Helicobacter, 11*(4), pp.243-249.
162. Morson, B. C., Sobin, L. H., Grundmann, E., Johansen, A., Nagayo, T., Serck-Hanssen, A. (1980), Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach, *J Clin Pathol, 33*(8), pp.711-721.
163. Muller, N., Amiot, A., Le Thuaut, A., et al. (2016), Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains, *Clin Res Hepatol Gastroenterol, 40*(4), pp.517-524.
164. Murakami, K., Furuta, T., Ando, T., et al. (2013), Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan, *J Gastroenterol, 48*(10), pp.1128-1135.
165. Namiot, D. B., Leszczynska, K., Namiot, Z., Kurylonek, A. J., Kemona, A. (2008), Smoking and drinking habits are important predictors of *Helicobacter pylori* eradication, *Adv Med Sci, 53*(2), pp.310-315.
166. Nishizawa, T., Suzuki, H., Hibi, T. (2009), Quinolone-Based Third-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication, *J Clin Biochem Nutr, 44*(2), pp.119-124.

167. Nishizawa, T., Suzuki, H. (2014), Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing, *Front Mol Biosci, 1(19)*, pp.1-7.
168. Novak, S., Munro, S. (2010). Etest. In: Garcia LS (Ed.), *Clinical microbiology procedures handbook*. (3rd ed.), ASM Press, Washington, DC., pp.5.8.1-5.8.6.
169. O'Connor, J. P., Taneike, I., O'Morain, C. (2009), Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how?, *Therap Adv Gastroenterol, 2*(5), pp.273-279.
170. O'Morain, C., Borody, T., Farley, A., et al. (2003), Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study, *Aliment Pharmacol Ther, 17*(3), pp.415-420.
171. Onal, I. K., Gokcan, H., Benzer, E., Bilir, G., Oztas, E. (2013), What is the impact of *Helicobacter pylori* density on the success of eradication therapy: a clinico-histopathological study, *Clin Res Hepatol Gastroenterol, 37*(6), pp.642-646.
172. Pan, K. F., Zhang, L., Gerhard, M., et al. (2016), A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication, *Gut, 65*, pp.9-18.
173. Pandya, H. B., Agravat, H. H., Patel, J. S., Sodagar, N. R. (2014), Emerging antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* in central Gujarat, *Indian J Med Microbiol, 32*(4), pp.408-413.
174. Papamichael, K., Mantzaris, G. J. (2012), Pathogenesis of *Helicobacter pylori*: colonization, virulence factors of the bacterium and immune and non-immune host response, *Hospital chronicles, 7*(1), pp.32-37.
175. Peek, R. M. (2008), Prevention of Gastric Cancer: When is Treatment of *Helicobacter pylori* Warranted?, *Therap Adv Gastroenterol, 1*(1), pp.19-31.
176. Perri, F., Clemente, R., Festa, V., et al. (1998), Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol, 30*(2), pp.146-150 (Abstract).

177. Perri, F., Villani, M. R., Festa, V., Quitadamo, M., Andriulli, A. (2001), Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy', *Aliment Pharmacol Ther, 15*(7), pp.1023-1029.
178. Peterson, W. L. (1997), The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection, *Aliment Pharmacol Ther, 11 Suppl 1*, pp.21-25.
179. Phan, T. N., Santona, A., Tran, V. H., Tran, T. N., Le, V. A., Cappuccinelli, P., Rubino, S., Paglietti, B. (2015), High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin- and metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam, *Int J Antimicrob Agents, 45*(3), pp.244-248.
180. Phiphatpatthamaamphan, K., Vilaichone, R. K., Mahachai, V., et al. (2016), Effect of IL-1 Polymorphisms, CYP2C19 Genotype and Antibiotic Resistance on *Helicobacter pylori* Eradication Comparing Between 10-day Sequential Therapy and 14-day Standard Triple Therapy with Four-Times-Daily-Dosing of Amoxicillin in Thailand: a Prospective Randomized Study, *Asian Pac J Cancer Prev, 17*(4), pp.1903-1907.
181. Piccolomini, R., Di Bonaventura, G., Catamo, G., Carbone, F., Neri, M. (1997), Comparative evaluation of the E test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains to 20 antimicrobial agents, *J Clin Microbiol, 35*(7), pp.1842-1846.
182. Price, A. B. (1991), The Sydney System: histological division, *J Gastroenterol Hepatol, 6*(3), pp.209-222.
183. Rajper, S., Khan, E., Ahmad, Z., et al. (2012), Macrolide and fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates: an experience at a tertiary care centre in Pakistan, *J Pak Med Assoc, 62*(11), pp.1140-1144.
184. Rimbara, E., Fischbach, L. A., Graham, D. Y. (2011), Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 8*(2), pp.79-88.
185. Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., et al. (2009), Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group, *Blood, 113*(11), pp.2386-2393.

186. Roe-Carpenter, D. (2007). Anaerobe antimicrobial susceptibility testing. In: Schwalbe R, Steele- Mooore L, Goodwin AC (Eds.), *Antimicrobial susceptibility testing protocols*. Taylor & Francis Group, New York, pp.139-171.
187. Salazar, C. O., Cardenas, V. M., Reddy, R. K., et al. (2012), Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti- *Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics, *Helicobacter, 17*(5), pp.382-390.
188. Schlemper, R. J., Riddell, R. H., Kato, Y., et al. (2000), The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia, *Gut, 47*(2), pp.251-255.
189. Selgrad, M., Meissle, J., Bornschein, J., et al. (2013), Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies, *Eur J Gastroenterol Hepatol, 25*(11), pp.1257-1260.
190. Shaikh, T., Fallone, C. A. (2016), Effectiveness of Second through Sixth Line Salvage *Helicobacter pylori* Treatment: Bismuth Quadruple Therapy is Almost Always a Reasonable Choice, *Can J Gastroenterol Hepatol, 2016*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27446864.
191. Shiota, S., Suzuki, R., Yamaoka, Y. (2013), The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori, J Dig Dis, 14*(7), pp.341-349.
192. Shiota, S., Reddy, R., Alsarraj, A., El-Serag, H. B., Graham, D. Y. (2015), Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Among Male United States Veterans, *Clin Gastroenterol Hepatol, 13*(9), pp.1616-1624.
193. Shokrzadeh, L., Alebouyeh, M., Mirzaei, T., et al. (2015), Prevalence of multiple drug-resistant *Helicobacter pylori* strains among patients with different gastric disorders in Iran, *Microb Drug Resist, 21*(1), pp.105-110.
194. Sipponen, P., Maaroos, H. I. (2015), Chronic gastritis, *Scand J Gastroenterol, 50*(6), pp.657-667.
195. Sirot, J., Courvalin, P., Soussy, C. J. (1996), Definition and determination of in vitro antibiotic susceptibility breakpoints for bacteria, *Clin Microbiol Infect, 2 Suppl 1*, pp.S5-S10.
196. Suzuki, T., Matsuo, K., Ito, H., et al. (2006), Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication, *Am J Med, 119*(3), pp.217-224.

197. Suzuki, T., Matsuo, K., Sawaki, A., et al. (2006), Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection, *Aliment Pharmacol Ther, 24*(2), pp.273-280.
198. Sweetman, S. C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference* (36th ed., Vol. 1). RPS Publishing, London, pp.158-361,1692-1778.
199. Talebi Bezmin Abadi, A., Ghasemzadeh, A., Taghvaei, T., Mobarez, A. M. (2012), Primary resistance of *Helicobacter pylori* to levofloxacin and moxifloxacine in Iran, *Intern Emerg Med, 7*(5), pp.447-452.
200. Tay, C. Y., Windsor, H. M., Thirriot, F., Lu, W., Conway, C., Perkins, T. T., Marshall, B. J. (2012), *Helicobacter pylori* eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations, *Aliment Pharmacol Ther, 36*(11-12), pp.1076-1083.
201. Teh, X., Khosravi, Y., Lee, W. C., Leow, A. H., Loke, M. F., Vadivelu, J., Goh, K. L. (2014), Functional and molecular surveillance of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Kuala Lumpur, *PLoS One, 9*(7), pp.1-8.
202. Thung, I., Aramin, H., Vavinskaya, V., Gupta, S., Park, J. Y., Crowe, S. E., Valasek, M. A. (2016), Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance, *Aliment Pharmacol Ther, 43*(4), pp.514-533.
203. Tongtawee, T., Dechsukhum, C., Matrakool, L., et al. (2015), High Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin: a Hospital-Based Cross-Sectional Study in Nakhon Ratchasima Province, Northeast of Thailand, *Asian Pac J Cancer Prev, 16*(18), pp.8281-8285.
204. Treiber, G., Malfertheiner, P., Klotz, U. (2007), Treatment and dosing of *Helicobacter pylori* infection: when pharmacology meets clinic, *Expert Opin Pharmacother, 8*(3), pp.329-350.
205. Tytgat, G. N. J. (1991), The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis, *J Gastroenterol Hepatol, 6*(3), pp.223-234.
206. Tytgat, G. N. J. (1996), Current indications for *Helicobacter pylori* eradication therapy, *Scand J Gastroenterol Suppl, 215*, pp.70-73.

207. Urgesi, R., Cianci, R., Riccioni, M. E. (2012), Update on triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: current status of the art, *Clin Exp Gastroenterol, 5*, pp.151-157.

208. Uygun, A., Kadayifci, A., Safali, M., Ilgan, S., Bagci, S. (2007), The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*, *J Dig Dis, 8*(4), pp.211-215.

209. Vakil, N., Megraud, F. (2007), Eradication therapy for *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology, 133*(3), pp.985-1001.

210. Van Caekenberghe, D. L., Breyssens, J. (1987), In vitro synergistic activity between bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against Campylobacter pyloridis (C. pylori), *Antimicrob Agents Chemother, 31*(9), pp.1429-1430.

211. Veenendaal, R. A., Lichtendahl-Bernards, A. T., Pena, A. S., Endtz, H. P., van Boven, C. P., Lamers, C. B. (1993), Effect of transport medium and transportation time on culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsy specimens, *J Clin Pathol, 46*(6), pp.561-563.

212. Venerito, M., Krieger, T., Ecker, T., Leandro, G., Malfertheiner, P. (2013), Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection, *Digestion, 88*(1), pp.33-45.

213. Vilaichone, R. K., Yamaoka, Y., Shiota, S., Ratanachu-ek, T., Tshering, L., Uchida, T., Fujioka, T., Mahachai, V. (2013), Antibiotics resistance rate of *Helicobacter pylori* in Bhutan, *World J Gastroenterol, 19*(33), pp.5508-5512.

214. Vilaichone, R. K., Gumnarai, P., Ratanachu-Ek, T., Mahachai, V. (2013), Nationwide survey of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Thailand, *Diagn Microbiol Infect Dis, 77*(4), pp.346-349.

215. Villoria, A., Garcia, P., Calvet, X., Gisbert, J. P., Vergara, M. (2008), Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication, *Aliment Pharmacol Ther, 28*(7), pp.868-877.

216. Wall, J., Mellinger, J. (2012). Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopy. In: Soper NJ, Scott-Conner CEH (Eds.), *The SAGES Manual*. (3rd ed.), Springer, New York, Vol. 1, pp.539-555.
217. Wang, X., Fang, J. Y., Lu, R., Sun, D. F. (2006), A meta-analysis: comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*, *Digestion, 73*(2-3), pp.178-186.
218. Wanger, A. (2007). Disk diffusion test and gradient methodologies. In: Schwalbe R, Steele-Moore L, Goodwin AC (Eds.), *Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols*. Taylor & Francis Group, New York, pp.53-72.
219. Wanger, A. (2009). Antibiotic susceptibility testing. In: Goldman E, Green LH (Eds.), *Practical handbook of microbiology*. (2nd ed.), Taylor & Francis Group, New York, pp.149-158.
220. Warren, J. R., Marshall, B. J. (1983), Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis, *Lancet, 1*(8336), pp.1273-1275.
221. Wermeille, J., Cunningham, M., Dederding, J. P., et al. (2002), Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause?, *Gastroenterol Clin Biol, 26*(3), pp.216-219.
222. 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), pp.3181-3183.
223. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group (1997), Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. Technical annex: tests used to assess *Helicobacter pylori* infection. , *Gut, 41 Suppl 2*, pp.S10-18.
224. Wuppenhorst, N., Draeger, S., Stuger, H. P., et al. (2014), Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany, *J Antimicrob Chemother, 69*(11), pp.3127-3133.
225. York, M. K., Traylor, M. M., Hardy, J., Henry, M. (2010). Biochemical Tests for the Identification of Aerobic Bacteria. In: Garcia LS (Ed.), *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. (3rd ed.), ASM Press, Washington, DC., Vol. 1, pp.3.17.10.11-12, 13.17.39.11-13.

226. Zhang, Y. X., Zhou, L. Y., Song, Z. Q., Zhang, J. Z., He, L. H., Ding, Y. (2015), Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study, *World J Gastroenterol, 21*(9), pp.2786-2792.
227. Zullo, A., Perna, F., Hassan, C., Ricci, C., Saracino, I., Morini, S., Vaira, D. (2007), Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy, *Aliment Pharmacol Ther, 25*(12), pp.1429-1434.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y– DƯỢC

Số thứ tự bệnh nhân: __ __ __ __
Mã số bệnh nhân: __ __ __ __
Mã y tế: __ __ __ __ . __ __ __ __

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Đề tài: *Nghiên cứu tỉ lệ kháng clarithromycin, levofloxacin của H. pylori bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn.*

I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

Họ tên bệnh nhân: ……..…….…… Năm sinh: …..…...

Giới tính: Nam□ Nữ□ Nghề nghiệp: ……...……..…….……

Địa chỉ: Xã/thị trấn:…….…… Huyện/quận: …….…..…...……

Phường: ……...Thành phố Biên Hoà, Tỉnh Đồng Nai.

Điện thoại: __ __ .__ __ __ .__ __ __ .__ __ __

II. THÔNG TIN BN LẦN ① - KHÁM LẦN ĐẦU:

Ngày thu thập số liệu lần 1: ……. / ……. / 20 …..

1. Thời gian mắc bệnh: ..... tháng, ... năm.

2. Triệu chứng lâm sàng:

1. Đau bụng thượng vị	Không □	Có □
2. Cảm giác nóng rát - xót thượng vị	Không □	Có □
3. Chán ăn	Không □	Có □
4. Ăn mau no	Không □	Có □
5. Đầy bụng, khó tiêu	Không □	Có □
6. Bụng chướng hơi	Không □	Có □
7. Buồn nôn	Không □	Có □
8. Nôn ói	Không □	Có □
9. Ợ hơi	Không □	Có □
10. Ợ chua	Không □	Có □

3. Tiền sử:

a) ***Liên quan thuốc lá***:

i. Hút thuốc lá: Không□ Có□

ii. *Nếu có hút thuốc, chỉ chọn 1 trong 3 mục dưới:*

+ Có hút nhưng cho đến nay tổng cộng <100 điếu: Không□ Có□

+ Có hút cho đến nay ≥100 điếu, hiện đã bỏ: Không□ Có□

+ Có hút cho đến nay ≥100 điếu, hiện còn đang hút: Không□ Có□

b) Tiền sử ***dị ứng:***

i. Tiền sử dị ứng: Không □ Có □

ii. *Nếu có* tiền sử *dị ứng, có dị ứng tân dược?* Không □ Có □

+ Có biết tên thuốc? Không biết □- Biết tên thuốc: ……...……

+ Có dị ứng thuốc nghiên cứu?

Tetracycline: Không□ - Có□ - Không rõ□

Metronidazole: Không□ - Có□ - Không rõ□

Bismuth: Không□ - Có□ - Không rõ□

Esomeprazol: Không□ - Có□ - Không rõ□

c) ***Tiền sử khác:***

i. Đang trị bệnh mạn Suy tim, xơ gan, suy thận mạn: Không□ Có□

ii. Rối loạn đông-cầm máu, chảy máu khó cầm: Không□ Có□

Nếu phụ nữ đang độ tuổi sinh đẻ:

iii. Đang cho con bú, có thai hoặc nghi có thai: Không□ Có□

d) ***Điều trị tiệt trừ H. pylori:***

i. Tiền sử tiệt trừ *H. pylori*: Không□ Có□

ii. Nếu có điều trị:

+ Số lần điều trị: 1□ - 2□ - 3□ - 4□ - 5□ - 6□ - 7□ - …….

4. Kết quả cận lâm sàng (kèm theo phiếu kết quả):

a) ***Xét nghiệm máu:***

i. Tiểu cầu/ máu: ……..….K/µl

ii. ALT/máu: ……..……UI/L

b) ***Nội soi và CLO test lần 1:***

i. *Hình ảnh, vị trí tổn thương trên nội soi:*		
Tổn thương	Viêm xung huyết	Không □ Có □
	Viêm xuất huyết	Không □ Có □
	Viêm trợt nổi	Không □ Có □
	Viêm chợt phẳng	Không □ Có □
	Viêm phì đại	Không □ Có □
	Viêm teo	Không □ Có □
	Viêm trào ngược	Không □ Có □
Vị trí tổn thương	Viêm hang vị đơn thuần	Không □ Có □
	Viêm thân vị đơn thuần	Không □ Có □
	Viêm cả hang và thân vị	Không □ Có □
ii. *Kết quả CLO test:*		Âm tính □ Dương tính □

c) ***Mô bệnh học lần 1:*** Số lam □□□□.□□□□

i. ***Mô học hang vị:***

Đặc điểm	*Có tổn thương*	*Nếu có, chọn mức độ*
Viêm mạn	Không □ Có □	-
Viêm mạn hoạt động	Không □ Có □	nhẹ □, vừa □, nặng □
Viêm teo	Không □ Có □	nhẹ □, vừa □, nặng □
Dị sản ruột	Không □ Có □	-
Loạn sản	Không □ Có □	-
H. pylori	Không □ Có □	ít □, vừa □, nhiều □

ii. ***Mô học thân vị:***

Đặc điểm	*Có tổn thương*	*Nếu có, chọn mức độ*
Viêm mạn	Không □ Có □	-
Viêm mạn hoạt động	Không □ Có □	nhẹ □, vừa □, nặng □
Viêm teo	Không □ Có □	nhẹ □, vừa □, nặng □
Dị sản ruột	Không □ Có □	-
Loạn sản	Không □ Có □	-
H. pylori	Không □ Có □	ít □, vừa □, nhiều □

d) Kết quả vi sinh: cấy- kháng sinh đồ của chủng *H. pylori*

Đặc điểm	*Kết quả*	*Giá trị MIC với kháng sinh*
Cấy *H. pylori*	Thành công □ Thất bại □	
Etest với CLR	Thành công □ Thất bại □	……µg/ml
Etest với LFX	Thành công □ Thất bại □	……µg/ml

5. Điều trị: bệnh nhân được điều trị *H. pylori* bằng EBMT? Không □ Có □

III. THÔNG TIN BN LẦN ② - TỪ SAU NHẬN THUỐC ĐẾN NGÀY 20:

Ngày thu thập số liệu lần 2: ……. / ……. / 20 …..

1. Theo dõi bệnh nhân tham gia nghiên cứu và tuân thủ điều trị:

a) Ngày 1-20: bệnh nhân có thông tin sau nhận thuốc→ngày 20? Không □ Có □

Nếu có thông tin: gồm 2 giai đoạn, ngày 1-10 và ngày 11-20,

b) Ngày 1-10: bệnh nhân có tái khám sớm? Không □ Có □

Nếu có, lý do tái khám sớm: ……..……..…….…….

Nếu không → bệnh nhân có tái khám ngày 11-20.

c) Ngày 11-20:

i. Cách thu thập thông tin từ bệnh nhân vào ngày 11-20 (chọn một):

+ Bệnh nhân có tái khám, được NCV trao đổi trực tiếp: □

+ Bệnh nhân không tái khám, NCV phỏng vấn qua điện thoại: □

ii. *Số lượng thuốc đã dùng:*

Số lượng viên Nexium 40 mg đã dùng: ……/20 viên cấp.

Số lượng viên Bismuth 300 mg đã dùng: ……/40 viên cấp.

Số lượng viên Tetracycline 500 mg đã dùng: ……/40 viên cấp.

Số lượng viên Flagyl 250 mg đã dùng: ……/40 viên cấp.

d) Sau tái khám, bệnh nhân có tham gia nghiên cứu tiếp? Không □ Có □

Nếu không tiếp tục tham gia nghiên cứu → lý do bị loại:

i. Bệnh nhân *xin rút khỏi* nghiên cứu: □

Lý do: ……..……..

ii. Bệnh nhân *bị loại khỏi* nghiên cứu: □

Lý do: ……..……..

2. Tác dụng phụ:

Tác dụng phụ	*KHÔNG TDP*	*CÓ TDP → chọn mức độ*			
		Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng
1. Khó tiêu					
2. Tiêu chảy					
3. Táo bón					
4. Đau bụng thượng vị					
5. Buồn nôn					
6. Nôn ói					
7. Chướng hơi					
8. Đau bụng khác					
9. Ợ hơi					
10. Khô miệng					
11. Miệng vị kim loại					
12. Chán ăn					
13. Chóng mặt					
14. Nhức đầu					

15. Ngủ nhiều					
16. Khó ngủ					
17. Dị ứng					
18. Mệt mỏi					
19. Lưỡi đen					
20. Phân đen					

IV. THÔNG TIN BN LẦN ③ - KIỂM TRA *H. pylori* SAU ĐIỀU TRỊ:

Ngày thu thập số liệu lần 3: ……. / ……. / 20 …..

1. Tình hình bệnh nhân tham gia nghiên cứu:

a) NCV liên hệ bệnh nhân trong 4-8 tuần sau điều trị? Mất liên hệ □ Có □

b) *Nếu có liên hệ,* bệnh nhân có tái khám theo hẹn không: Không□ Có □

i. *Nếu không tái khám,* lý do: …….

ii. *Nếu có tái khám:*

+ Có vi phạm dùng thuốc trong thời gian chờ? Không □ Có □

Nếu có, cụ thể: ……..……..……

+ Có đồng ý nội soi kiểm tra: Không □ Có □

Nếu không, cụ thể: ……..……

2. Cận lâm sàng kiểm tra kết quả tiệt trừ *H. pylori*:

a) Kết quả CLO test khi nội soi lần 2: Âm tính □ Dương tính □

b) Mô bệnh học lần 2: Số lam □□□□.□□□□

i. Hiện diện *H. pylori* ở niêm mạc hang vị: Không □ Có □

ii. Hiện diện *H. pylori* ở niêm mạc thân vị: Không □ Có □.

Người lập phiếu

NCS Đặng Ngọc Quý Huệ

PHỤ LỤC 2: ĐƠN TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

ĐƠN TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU Y HỌC

Tôi tên là: …….…… Sinh năm/tuổi: ……Giới: nam□- nữ□
Địa chỉ: ……..……...……
Số điện thoại DĐ: □□ □□□□ □□□ □□□ CĐ…….…….

Sau khi tôi được nghiên cứu viên (NCV) - Nghiên cứu sinh nội tiêu hóa, Thạc sĩ-bác sĩ Đặng Ngọc Quý Huệ giới thiệu về đề tài luận án tiến sĩ "Nghiên cứu tỉ lệ kháng clarithromycin, levofloxacin của *Helicobacter pylori (H. pylori)* và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn".

Tôi đã được NCV cung cấp thông tin về nghiên cứu, với 2 mục đích của nghiên cứu là: khảo sát sự kháng thuốc của *H. pylori* để chọn phác đồ điều trị hiệu quả phù hợp cho người bệnh viêm dạ dày mạn và đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị *H. pylori* tốt nhất hiện nay *do đồng thuận của thế giới - Maastricht IV, năm 2012 và Hội tiêu hóa Việt Nam năm 2013* khuyến cáo, nhằm góp phần làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày do vi khuẩn *H. pylori* gây ra. Tôi hiểu rõ việc cấy và làm kháng sinh đồ khảo sát tính nhạy cảm kháng sinh của *H. pylori* với 2 kháng sinh clarithromycin và levofloxacin là quan trọng với việc điều trị *H. pylori* cho tôi và cho cộng đồng bệnh nhân do *H. pylori* tại Đồng Nai. Phác đồ mà NCV dùng để điều trị cho tôi có hiệu quả cao nhất, đặc biệt ở nước có tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với clarithromycin cao như Việt Nam, và đã được khẳng định qua các nghiên cứu trên thế giới.

Tôi đã nghe và hiểu về những nguy cơ thể xảy ra với bản thân tôi, khi tôi tham gia nghiên cứu này: ví dụ tôi có thể gặp tác dụng phụ do thuốc thường nhẹ và thoáng qua; những trở ngại hiếm gặp trong quá trình nội soi và lấy mẫu xét nghiệm, …

Tôi đã nghe và hiểu về những lợi ích với bản thân tôi, khi tôi tham gia nghiên cứu này: tôi được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* bằng 3 phương pháp: xét nghiệm nhanh tại phòng nội soi, xét nghiệm mô học và nuôi cấy; được ưu tiên khi đến làm thủ tục tại các khoa, phòng; được tư vấn về sức khỏe liên quan đến bệnh lý dạ dày tá tràng; được dùng thuốc tốt trong phác đồ tốt nhất hiện nay để diệt vi trùng *H. pylori* …

Tôi cũng biết trong quá trình tham gia nghiên cứu, tôi sẽ được lấy máu xét nghiệm chức năng gan- thận và tế bào máu; tôi sẽ được nội soi dạ dày và sinh thiết mô dạ dày để đánh giá mức độ viêm dạ dày mạn, tìm xem có hay không những tổn thương tiền ung thư; làm các xét nghiệm về cấy và kháng sinh đồ với vi khuẩn *H. pylori*.

Tôi biết khi tham gia nghiên cứu, tôi cần có trách nhiệm hợp tác với NCV để cung cấp những thông tin trung thực, chính xác về bệnh tật của mình để chẩn đoán được chính xác; tái khám đúng lịch hẹn; dùng thuốc đúng chỉ dẫn; tự theo dõi tác dụng phụ (nếu có) khi dùng thuốc để báo cho NCV.

Nhưng tôi cũng biết mình có thể rút khỏi, thôi không tham gia nghiên cứu vì những lý do cá nhân mà sẽ không gặp phải khó khăn nào, cũng như tôi sẽ vẫn được nhận điều trị phù hợp với tình hình bệnh tật của mình mà không bị phân biệt đối xử.

Nay, tôi viết đơn này, ……..…….

Tôi xin cam đoan những nội dung trên đây là do tôi hoàn toàn tự nguyện.

Đồng Nai, ngày ..... tháng ..... năm 20 .....

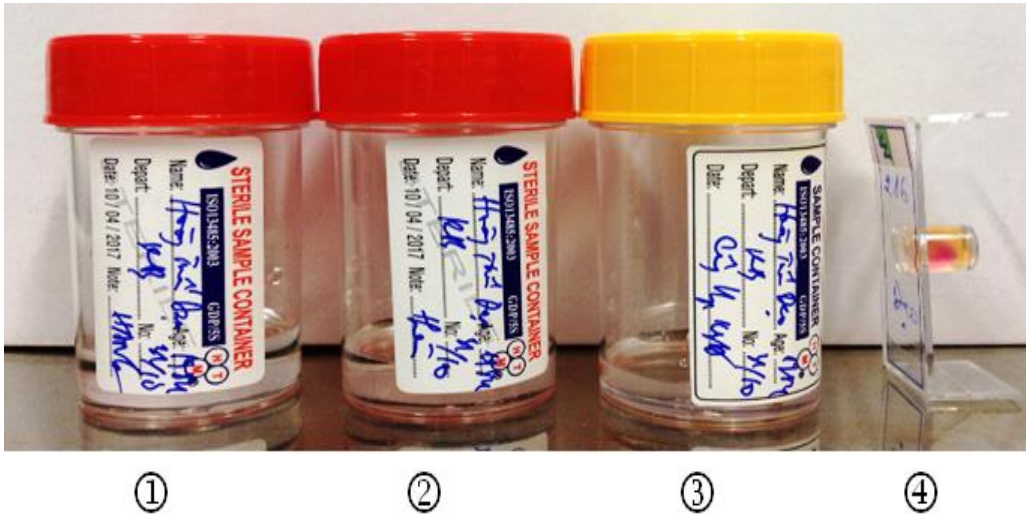
Người viết đơn

(Ký, ghi rõ họ và tên)

PHỤ LỤC 3: CÁC HÌNH ẢNH MINH HỌA

1. Vật liệu, phương tiện nghiên cứu:

Hình 1. Máy nội soi Olympus Exera II CV-180, ống soi mềm Olympus GIF-Q150 và kìm sinh thiết Olympus FB-25K-1.

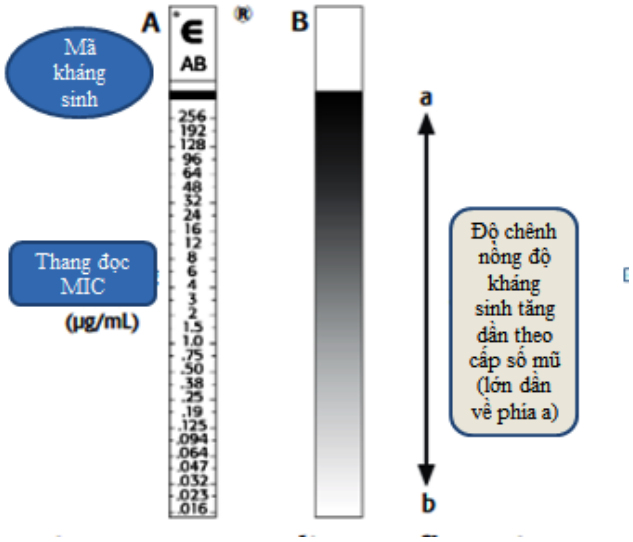


Hình 2. Các lọ chứa bệnh phẩm sử dụng trong nghiên cứu.

Lọ 1 và lọ 2: chứa mẫu mô ở hai vị trí riêng biệt; gồm: lọ 1 chứa mẫu mô sinh thiết ở hang vị, lọ 2 chứa mẫu mô sinh thiết ở thân vị, dùng để xét nghiệm mô bệnh học.
Lọ 3: chứa mẫu mô sinh thiết ở thân vị dùng để xét nghiệm nuôi cấy.
Khay 4: chứa mẫu mô sinh thiết ở hang vị để xét nghiệm CLO test.

Hình 3. Hộp đựng, thanh Etest chứa kháng sinh clarithromycin và cách lấy thanh Etest ra khỏi bọc bảo vệ để thử tính nhạy cảm của *H. pylori*.

(BioMerieux, Catalogue, 2012)



Hình 4. Cấu tạo hai mặt của thanh Etest.

A: mặt trước, B: mặt sau, a: đầu trên, b: đầu dưới thanh Etest.

(BioMerieux, Catalogue, 2012)

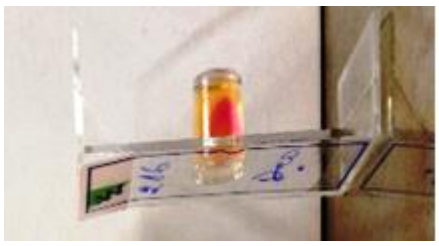
Hình 5. Hộp Jar, Genbox, túi nylon đặc chủng có khoá và Genbag dùng để ủ đĩa thử kháng sinh đồ bằng Etest với chủng *H. pylori.*

(BioMerieux, Catalogue, 2012)

Hình 6. Kính hiển vi quang học Nikon Eclip E200.

2. Hình ảnh nội soi và CLO test:

Hình 7. Nghiên cứu sinh đang nội soi và lấy mẫu sinh thiết cùng đồng nghiệp.



Hình 8. *Viêm xung huyết niêm mạc hang vị trên nội soi.*

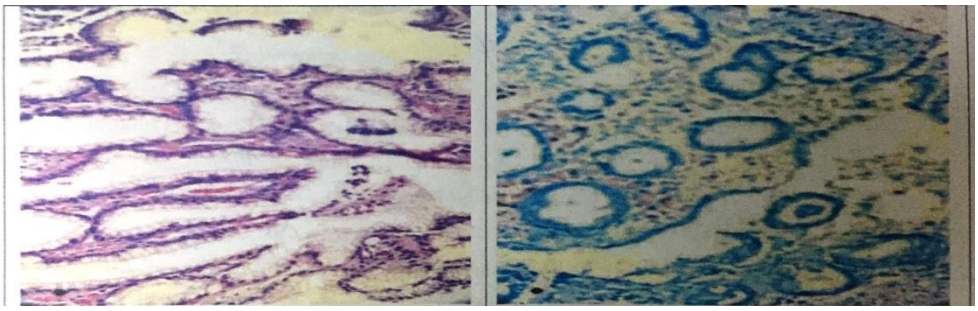
Bệnh nhân: Nguyễn Viết S. MS 166

Hình 9. *Test urease nhanh CLO test (+)*

Bệnh nhân: Hoàng Tuấn Đ. MS 216

3. Hình ảnh mô bệnh học hang vị và thân vị:

Mô bệnh học mẫu sinh thiết niêm mạc *hang vị*:

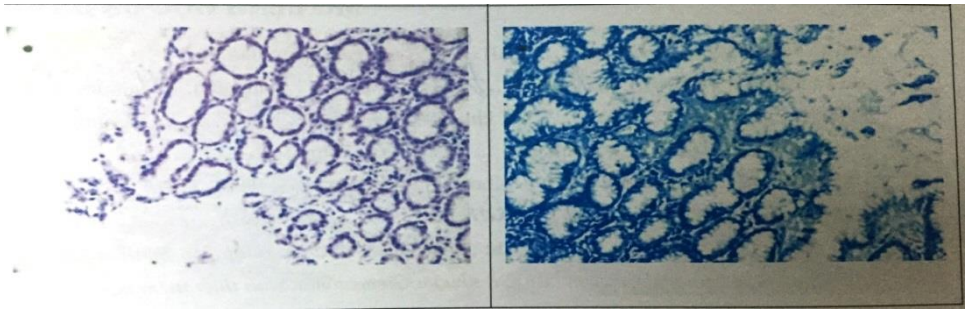


Nhuộm Hematoxylin-Eosin ×400 *Nhuộm Giemsa ×400*

Hình 10. *Viêm niêm mạc dạ dày mạn tính, thể hoạt động, mức độ nhẹ kèm viêm nông và có H. pylori (+).*

Bệnh nhân: Nguyễn Thị L. MS 205

Mô bệnh học mẫu sinh thiết niêm mạc *thân vị*:

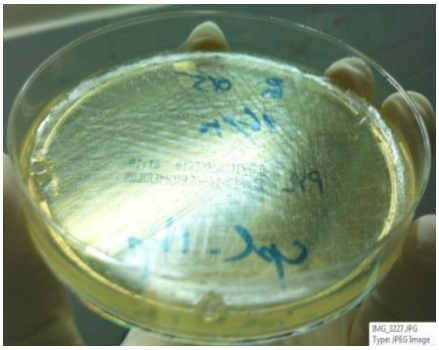


Nhuộm Hematoxylin-Eosin ×400 *Nhuộm Giemsa ×400*

Hình 11. *Viêm niêm mạc dạ dày mạn tính, thể hoạt động, mức độ vừa kèm viêm teo nhẹ, dị sản ruột một phần và có H. pylori (++).*

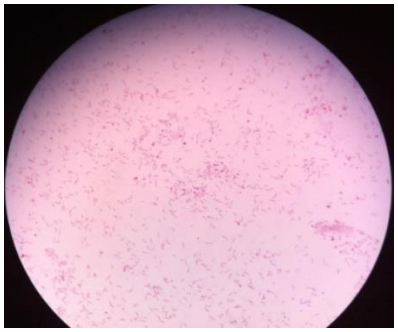
Bệnh nhân: Phan Đình H. MS 069

4. Hình ảnh nuôi cấy, định danh, kháng sinh đồ *H. pylori* bằng Etest:



Hình 12. *Đĩa nuôi cấy H. pylori (+): khuẩn lạc nhỏ như đầu đinh ghim, trong suốt.*

Bệnh nhân: Nguyễn Văn L. MS 126

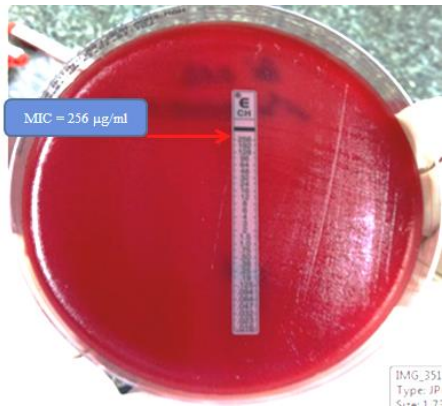


Hình 13. *Nhuộm Gram: H. pylori có hình cung, bắt màu Gram (-).*

Bệnh nhân: Nguyễn Thị K. MS 317

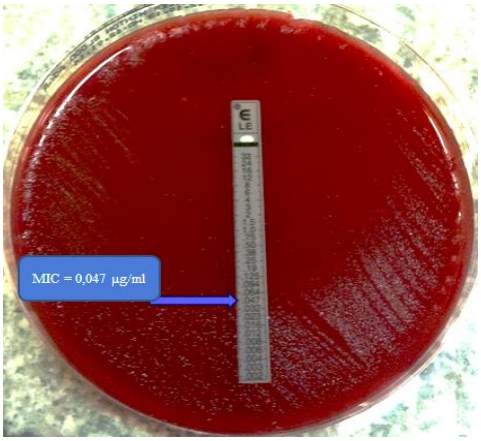
Hình 14. *Etest: chủng H. pylori nhạy CLR, MIC = 0,016 µg/ml.*

Bệnh nhân Trần Văn M. MS 334



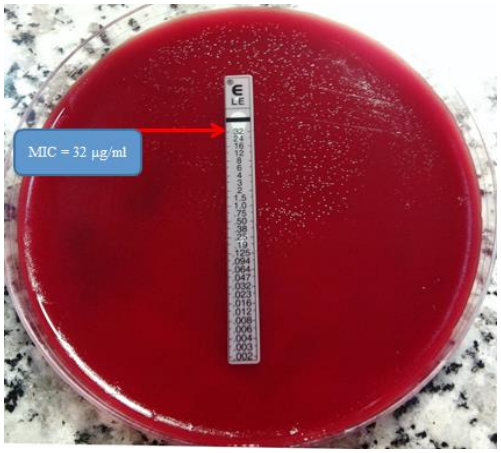
Hình 15. *Etest: chủng H. pylori kháng CLR, MIC = 256 µg/ml.*

Bệnh nhân Lê Thị H. MS 233



Hình 16. *Etest: chủng H. pylori nhạy LVX, MIC = 0,047 µg/ml.*

Bệnh nhân Nguyễn Thị H. MS 006



Hình 17. *Etest: chủng H. pylori kháng LVX, MIC = 32 µg/ml.*

Bệnh nhân Phan Thị K. MS 222

PHỤ LỤC 4

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU TRONG ĐỀ TÀI LUẬN ÁN CỦA NGHIÊN CỨU SINH

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

ĐƠN XIN XÁC NHẬN
DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU
TRONG ĐỀ TÀI LUẬN ÁN CỦA NGHIÊN CỨU SINH

Kính gởi: Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai.
Phòng Kế hoạch tổng hợp
Khoa Khám bệnh

Tôi tên là: Đặng Ngọc Quý Huệ, sinh năm 1968

Là bác sĩ đang công tác tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai.

Hiện tôi đang theo học nghiên cứu sinh chuyên ngành Nội tiêu hoá, khoá 15, năm 2012 tại Trường đại học Y- Dược Huế.

Tôi được Bộ môn Nội, trường đại học Y- Dược Huế chấp thuận đề cương nghiên cứu và được Ban giám đốc bệnh viện đồng ý cho phép tôi tiến hành nghiên cứu đề tài luận án của nghiên cứu sinh tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai.

Trong thời gian qua tôi đã thực hiện đề tài "Nghiên cứu tỷ lệ kháng clarithromycin, levofloxacin bằng epsilometer và đánh giá hiệu quả tiệt trừ Helicobacter pylori phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn" tại khoa khám bệnh, bệnh viện đa khoa Thống Nhất, từ tháng 3/2014 đến tháng 01/2016, với danh sách 176 bệnh nhân đính kèm.

Nay tôi làm đơn này xin quý cấp xác nhận cho tôi những bệnh nhân này có tham gia nghiên cứu. Trong khi chờ sự xác nhận của quý cấp, tôi xin gởi nơi đây lòng biết ơn chân thành nhất!

Đồng Nai, ngày 3 tháng 1 năm 2017
Người làm đơn

NCS Đặng Ngọc Quý Huệ

Xác nhận của Khoa Khám bệnh

BS.CKII. LÊ VĂN LƯƠNG

Xác nhận của Phòng Kế hoạch tổng hợp

BS CK I Trần Minh Đức

Xác nhận của Ban Giám đốc bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai

GIÁM ĐỐC

SỞ Y TẾ TỈNH ĐỒNG NAI
BỆNH VIỆN ĐA KHOA THỐNG NHẤT

Phạm Văn Dũng

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU TRONG ĐỀ TÀI LUẬN ÁN CỦA NGHIÊN CỨU SINH

Danh sách gồm 176 bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu, với thời gian khám lần khám lần đầu từ ngày 31/3/2014 đến ngày 02/12/2015. Bệnh nhân cuối cùng trong nghiên cứu được kiểm tra sau khi điều trị kết thúc vào tháng 01/2016.

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Địa chỉ	Mã y tế	Ngày khámbệnh lần đầu
1	PHẠM THI H.	1971	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12087347	31/03/2014
2	NGUYỄN THỊ H.	1982	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12052175	2/4/2014
3	PHẠM THỊ T.	1989	Nữ	X. Phú Ngọc, H. Định Quán	12040964	2/4/2014
4	HOÀNG THỊ L.	1982	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	12108977	4/4/2014
5	ĐOÀN THỊ B.	1982	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11940977	4/4/2014
6	NGUYỄN THỊ BÌNH M.	1993	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	14030561	4/4/2014
7	NGUYỄN THỊ THU H.	1986	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	14030562	4/4/2014
8	ĐỖ THỊ T.	1968	Nữ	X. Đắc Lua, H. Tân Phú	14011065	7/4/2014
9	ĐÀO THỊ HỒNG N.	1973	Nữ	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	11942377	8/4/2014
10	TRẦN THỊ V.	1951	Nữ	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	13131901	14/04/2014
11	NGUYỄN THỊ P.	1979	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14029936	15/04/2014
12	LĂNG THỊ THU L.	1956	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	11048876	15/04/2014
13	TRẦN THỊ L.	1971	Nữ	X. Hiếu Liêm, H. Vĩnh Cửu	12028340	15/04/2014
14	PHẠM THỊ H.	1981	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11915747	16/04/2014
15	NGUYỄN THỊ L.	1973	Nữ	X. Phú An, H. Tân Phú	14022672	16/04/2014
16	VŨ VĂN T.	1976	Nam	X. Tây Hoà, H. Trảng Bom	12153738	17/04/2014
17	PHAN THỊ T.	1957	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	11042440	21/04/2014
18	TRẦN VĂN P.	1975	Nam	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	12030502	21/04/2014
19	PHAN HOÀI S.	1965	Nam	X. Hiệp Phước, H. Nhơn Trạch	11060774	21/04/2014
20	LÊ THỊ T.	1970	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	12174307	22/04/2014
21	TỐNG NGỌC N.	1968	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11091992	24/04/2014
22	HOÀNG THỊ S.	1960	Nữ	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	12081955	24/04/2014
23	NGUYỄN THỊ H.	1982	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	13116003	24/04/2014
24	HOÀNG THỊ C.	1982	Nữ	P. Tân Hiệp, Tp. Biên Hoà	11942448	25/04/2014
25	ĐOÀN THỊ C.	1967	Nữ	X. Quảng Tiến, H. Trảng Bom	13025792	25/04/2014

26	NGUYỄN VĂN T.	1977	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12059384	28/04/2014
27	NGUYỄN VĂN T.	1976	Nam	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	12012818	29/04/2014
28	TRẦN THỊ KIM O.	1971	Nữ	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	14028677	5/5/2014
29	TRẦN THỊ A.	1974	Nữ	X. Hưng Thịnh, H. Trảng Bom	14040594	5/5/2014
30	ĐỖ THỊ MỸ H.	1971	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12061734	5/5/2014
31	NGUYỄN THỊ V.	1980	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12129675	6/5/2014
32	NGUYỄN VĂN H.	1979	Nam	X. Đông Hoà, H. Trảng Bom	13105084	7/5/2014
33	ĐOÀN VĂN C.	1941	Nam	X. Gia Kiệm, H. Thống Nhất	14041634	7/5/2014
34	ĐINH THỊ T.	1956	Nữ	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	12071798	8/5/2014
35	NGUYỄN THỊ THUÝ H.	1973	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	11909007	8/5/2014
36	ĐỖ THỊ P.	1975	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	13052312	13/05/2014
37	ĐOÀN THỊ T.	1971	Nữ	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	11105728	14/05/2014
38	LÊ NGỌC T.	1975	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14045415	16/05/2014
39	PHẠM DUY K.	1985	Nam	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	11951033	16/05/2014
40	THẠCH H.	1965	Nữ	P. Tân Mai, Tp. Biên Hoà	14046950	20/05/2014
41	PHAN ĐÌNH H.	1973	Nam	X. Thạnh Phú, H. Vĩnh Cửu	12073684	21/05/2014
42	DƯƠNG THỊ HOÀNG A.	1989	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	13002374	23/05/2014
43	TRẦN TIẾN BẠCH L.	1981	Nam	X. Trà Cổ, H. Tân Phú	12164803	23/05/2014
44	NGUYỄN NGỌC L.	1966	Nam	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	11118499	26/05/2014
45	LÊ THỊ T.	1985	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11952799	27/05/2014
46	TRƯƠNG THỊ C.	1959	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	11093491	2/6/2014
47	BÙI THỊ THU H.	1984	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11037882	2/6/2014
48	NGÔ VIẾT T.	1997	Nam	X. Bàu Hàm 2, H. Thống Nhất	14020999	4/6/2014
49	NGUYỄN QUỐC N.	1968	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	14024552	4/6/2014
50	PHẠM VĂN C.	1979	Nam	P. Tân Hiệp, Tp. Biên Hoà	11934989	9/6/2014
51	NGUYỄN THỊ H.	1981	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12141592	10/6/2014
52	PHẠM VĂN Đ.	1968	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12041807	11/6/2014
53	LÊ THỊ HẢI Y.	1985	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	14017786	11/6/2014
54	TRỊNH THỊ C.	1962	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	13068877	13/06/2014
55	PHẠM VĂN N.	1970	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11171853	17/06/2014
56	CHU VĂN M.	1975	Nam	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11904969	18/06/2014
57	NGUYỄN THỊ X.	1958	Nữ	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	14057598	18/06/2014
58	HOÀNG THỊ MỸ T.	1972	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14057988	19/06/2014
59	BÙI THỊ D.	1954	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	11017420	24/06/2014
60	NGUYỄN THỊ H.	1978	Nữ	P. Tân Hiệp, Tp. Biên Hoà	14054459	24/06/2014

61	VŨ THỊ X.	1954	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	11971046	24/06/2014
62	TẠ ĐĂNG K.	1989	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	12038944	25/06/2014
63	NGUYỄN VĂN D.	1979	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11955607	26/06/2014
64	THÂN ĐỨC T.	1987	Nam	Tt. Trảng Bom, H. Trảng Bom	12107078	26/06/2014
65	NGUYỄN THỊ HUYỀN N.	1977	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14016962	30/06/2014
66	ĐỖ THỊ M.	1977	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12001801	1/7/2014
67	ĐỖ THỊ ÁNH T.	1974	Nữ	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	11925526	3/7/2014
68	TRẦN VĂN T.	1964	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	14064853	8/7/2014
69	HOÀNG THỊ T.	1982	Nữ	X. Tân An, H. Vĩnh Cửu	13116869	10/7/2014
70	NGUYỄN PHÚC H.	1979	Nam	X. Tân An, H. Vĩnh Cửu	14038784	10/7/2014
71	HỒ KHẮC T.	1992	Nam	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	14067118	14/07/2014
72	PHẠM THỊ HUYỀN T.	1984	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14067415	14/07/2014
73	NGUYỄN THỊ L.	1974	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	11930864	18/07/2014
74	LÊ THỊ KIM L.	1981	Nữ	X. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	14070472	22/07/2014
75	NGUYỄN THỊ H.	1983	Nữ	X. Sông Trầu, H. Trảng Bom	12031352	1/8/2014
76	PHẠM XUÂN Ư.	1945	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	14076007	5/8/2014
77	ƯNG SẬP M.	1968	Nữ	X. Sông Thao, H. Trảng Bom	11946318	5/8/2014
78	HOÀNG THỊ X.	1968	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	14077361	8/8/2014
79	NGUYỄN HỮU S.	1958	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	12047404	8/8/2014
80	NGUYỄN THỊ TƯỜNG V.	1981	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11932393	11/8/2014
81	NGUYỄN THỊ H.	1985	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14044976	13/08/2014
82	NGUYỄN MINH H.	1992	Nam	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14079667	14/08/2014
83	PHẠM KIM D.	1981	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	12087702	15/08/2014
84	NGUYỄN THỊ B.	1960	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14080390	15/08/2014
85	HOÀNG THỊ T.	1981	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	12102008	18/08/2014
86	PHẠM KHẮC P.	1975	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14081734	19/08/2014
87	TRỊNH THỊ H.	1985	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14082408	21/08/2014
88	NGUYỄN VIẾT S.	1976	Nam	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	11942166	25/08/2014
89	TRẦN THỊ BÍCH Đ.	1984	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11058624	27/08/2014
90	TRẦN THỊ D.	1971	Nữ	X. Xuân Thanh, H. Thống Nhất	14079214	28/08/2014
91	NGUYỄN THÀNH L.	1957	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	11925154	9/9/2014
92	MAI NGỌC P.	1968	Nam	X. Giang Điền, H. Trảng Bom	14095016	23/09/2014
93	PHẠM THỊ N.	1983	Nữ	X. Trung Hoà, H. Trảng Bom	11924053	25/09/2014
94	NGUYỄN DUY V.	1969	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11934612	29/09/2014
95	HOÀNG GIA THANH H.	1972	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14098264	1/10/2014

96	PHAN THỊ T.	1977	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	12065115	8/10/2014
97	CHU THỊ N.	1983	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	13036077	9/10/2014
98	VÕ THỊ THANH T.	1990	Nữ	X. Lộ 25, H. Thống Nhất	14082184	13/10/2014
99	DƯƠNG THỊ M.	1958	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11088653	15/10/2014
100	LÊ THỊ THANH H.	1983	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	14106390	21/10/2014
101	NGUYỄN XUÂN Đ.	1982	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11919932	23/10/2014
102	NGUYỄN THỊ L.	1985	Nữ	X. An Viễn, H. Trảng Bom	12118827	28/10/2014
103	LÊ VĂN N.	1984	Nam	X. An Viễn, H. Trảng Bom	14101104	29/10/2014
104	MAI THỊ O.	1989	Nữ	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14110334	30/10/2014
105	TRẦN TRUNG K.	1972	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14103008	30/10/2014
106	HOÀNG TUẤN Đ.	1984	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	12038249	31/10/2014
107	NGUYỄN VĂN C.	1973	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11027251	3/11/2014
108	ĐOÀN NGỌC N.	1979	Nam	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	11137462	3/11/2014
109	NGUYỄN XUÂN T.	1962	Nam	Tt. Trảng Bom, H. Trảng Bom	12137941	4/11/2014
110	HOÀNG VĂN T.	1976	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14091599	4/11/2014
111	NGUYỄN DUY T.	1979	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14028930	6/11/2014
112	PHẠM ĐÌNH T.	1975	Nam	X. Tây Hoà, H. Trảng Bom	14113776	7/11/2014
113	VÕ THỊ T.	1978	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11111394	11/11/2014
114	HOÀNG XUÂN N.	1975	Nam	P. Tân Phong, Tp. Biên Hoà	13104693	14/11/2014
115	TRẦN BÌNH T.	1951	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	12079743	21/11/2014
116	THÁI THỊ HOÀNG G.	1991	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14120547	24/11/2014
117	NGUYỄN MẠNH T.	1981	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	14121889	27/11/2014
118	PHAN THỊ KIM T.	1982	Nữ	X. Sông Trầu, H. Trảng Bom	11050437	1/12/2014
119	ĐỖ THỊ H.	1977	Nữ	P. Tân Phong, Tp. Biên Hoà	12132230	2/12/2014
120	LÊ HỮU C.	1992	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	14123746	3/12/2014
121	NGUYỄN ĐÌNH S.	1982	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14124144	3/12/2014
122	PHẠM HOÀI B.	1982	Nam	X. La Ngà, H. Định Quán	14126843	9/12/2014
123	PHẠM THỊ THANH N.	1986	Nữ	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	14128655	15/12/2014
124	PHẠM VĂN T.	1987	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14129672	17/12/2014
125	LÊ NGUYỄN KIM O.	1981	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11914163	19/12/2014
126	TRẦN THỊ N.	1958	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	13123055	19/12/2014
127	TRỊNH NGỌC K.	1952	Nam	X. Thạnh Phú, H. Vĩnh Cửu	14131463	22/12/2014
128	PHẠM THỊ H.	1975	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	13132687	25/12/2014
129	NGUYỄN VĂN K.	1978	Nam	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	14094413	29/12/2014
130	HOÀNG THỊ V.	1986	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14060545	5/1/2015

131	NGUYỄN THỊ T.	1972	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	13021436	7/1/2015
132	ĐẶNG QUỐC B.	1986	Nam	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	11083684	8/1/2015
133	NGUYỄN VĂN T.	1989	Nam	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	15003961	12/1/2015
134	NGUYỄN NHƯ H.	1991	Nam	X. Quảng Tiến, H. Trảng Bom	15004515	13/01/2015
135	HOÀNG THỊ N.	1988	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11913768	13/01/2015
136	TÓNG THỊ TỐ T.	1978	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	14077275	16/01/2015
137	NGUYỄN THỊ H.	1971	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11941876	24/03/2015
138	VŨ VĂN B.	1983	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	12036398	26/03/2015
139	NGUYỄN THỊ KIM L.	1987	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	14040215	27/03/2015
140	NGUYỄN THỊ A.	1983	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	15032704	1/4/2015
141	NGUYỄN THỊ THANH T.	1971	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	12002246	2/4/2015
142	NGUYỄN VŨ H.	1982	Nam	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11926785	3/4/2015
143	NGUYỄN THỊ M.	1969	Nữ	X. Phú Lý, H. Vĩnh Cửu	12106107	7/4/2015
144	TRẦN THỊ T.	1974	Nữ	X. Bình Minh, H. Trảng Bom	14126860	8/4/2015
145	NGUYỄN THỊ BÍCH P.	1985	Nữ	X. Bình Minh, H. Trảng Bom	15035772	9/4/2015
146	NGUYỄN THỊ T.	1976	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15036222	10/4/2015
147	HOÀNG DUY T.	1978	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	11902821	6/5/2015
148	LÊ HỮU Đ.	1972	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11932838	8/5/2015
149	LÊ THI THU H.	1971	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	13009313	15/05/2015
150	THÁI BÌNH V.	1968	Nam	X. Hoá An, Tp. Biên Hoà	12148032	18/05/2015
151	NGUYỄN THỊ BẠCH T.	1962	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12049944	19/05/2015
152	HUỲNH THỊ THU H.	1975	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	15033959	20/05/2015
153	NGUYỄN THỊ K.	1970	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11023436	20/05/2015
154	PHAN THỊ KIM O.	1992	Nữ	X. Thanh Bình, H. Trảng Bom	14111131	20/05/2015
155	THÂN HỒNG D.	1984	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12113295	9/6/2015
156	TRƯƠNG THỊ THANH T.	1962	Nữ	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	11096137	10/6/2015
157	PHẠM XUÂN L.	1973	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11920959	11/6/2015
158	LẠI THẾ H.	1979	Nam	X. Bảo Hoà, H. Xuân Lộc	15059884	12/6/2015
159	BÙI VĂN M.	1955	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11918844	23/06/2015
160	NGUYỄN VĂN T.	1966	Nam	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	14130872	24/06/2015
161	VŨ TRỌNG A.	1979	Nam	X. Thạnh Phú, H. Vĩnh Cửu	14082826	26/06/2015
162	HUỲNH THỊ NGỌC L.	1976	Nữ	X. Đồi 61, H. Trảng Bom	11100379	12/10/2015
163	NGUYỄN VĂN V.	1981	Nam	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	15104527	12/10/2015
164	LÊ THỊ T.	1979	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12055985	13/10/2015
165	NGUYỄN THỊ L.	1976	Nữ	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14076712	14/10/2015

166	NGUYỄN VĂN D.	1990	Nam	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	15107032	19/10/2015
167	HỒ VĂN P.	1982	Nam	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	14087961	19/10/2015
168	ĐỖ THỊ C.	1969	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14078947	21/10/2015
169	TRẦN THANH L.	1972	Nam	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	11931661	26/10/2015
170	HỒ QUỐC T.	1988	Nam	X. Bàu Hàm, H. Thống Nhất	11016390	27/10/2015
171	ĐẶNG ÍCH L.	1984	Nam	Tt. Trảng Bom, H. Trảng Bom	14084822	27/10/2015
172	NGUYỄN MINH T.	1995	Nam	X. Sông Trầu, H. Trảng Bom	15110695	29/10/2015
173	NGÔ TẤN M.	1952	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15112247	3/11/2015
174	MAI ĐỨC T.	1971	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15112250	3/11/2015
175	PHẠM VĂN D.	1983	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	15121255	30/11/2015
176	TRƯƠNG NGỌC T.	1992	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15117491	2/12/2015

Đồng Nai, ngày ..3. tháng ..1. năm 2017

Phòng Kế hoạch tổng hợp

BS. TRẦN MINH ĐỨC

Xác nhận của Ban Giám đốc bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai

GIÁM ĐỐC

BỆNH VIỆN ĐA KHOA THỐNG NHẤT

Phạm Văn Dũng

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

ĐƠN XIN XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN

ĐƯỢC NUÔI CẤY PHÂN LẬP H. PYLORI VÀ LÀM KHÁNG SINH ĐỒ BẰNG PHƯƠNG PHÁP EPSILOMETER

TRONG ĐỀ TÀI LUẬN ÁN CỦA NGHIÊN CỨU SINH

Kính gởi: Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai.
Phòng Kế hoạch tổng hợp
Khoa Vi Sinh

Tôi tên là: Đặng Ngọc Quý Huệ, sinh năm 1968.

Là bác sĩ đang công tác tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai.

Hiện tôi đang theo học nghiên cứu sinh chuyên ngành Nội tiêu hoá, khoá 15, năm 2012 tại Trường đại học Y- Dược Huế.

Tôi xin quý cấp xác nhận cho tôi danh sách bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, được nội soi, lấy mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày để nuôi cấy Helicobacter pylori và làm kháng sinh đồ với Clarithromycin và Levofloxacin bằng phương pháp Epsilometer (Etest), tại khoa Vi sinh, bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai (có danh sách đính kèm).

Thời gian tiến hành: vào lần khám đầu tiên của bệnh nhân, từ ngày 31/3/2014 đến ngày 02/12/2015.

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Địa chỉ	Mã y tế	Ngày nuôi cấy H.pylori
1	PHẠM THI H.	1971	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12087347	31/03/2014
2	NGUYỄN THỊ H.	1982	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12052175	2/4/2014
3	PHẠM THỊ T.	1989	Nữ	X. Phú Ngọc, H. Định Quán	12040964	2/4/2014
4	HOÀNG THỊ L.	1982	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	12108977	4/4/2014
5	ĐOÀN THỊ B.	1982	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11940977	4/4/2014
6	NGUYỄN THỊ BÌNH M.	1993	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	14030561	4/4/2014
7	NGUYỄN THỊ THU H.	1986	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	14030562	4/4/2014
8	ĐỖ THỊ T.	1968	Nữ	X. Đắc Lua, H. Tân Phú	14011065	7/4/2014
9	ĐÀO THỊ HỒNG N.	1973	Nữ	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	11942377	8/4/2014
10	TRẦN THỊ V.	1951	Nữ	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	13131901	14/04/2014

11	NGUYỄN THỊ P.	1979	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14029936	15/04/2014
12	LĂNG THỊ THU L.	1956	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	11048876	15/04/2014
13	TRẦN THỊ L.	1971	Nữ	X. Hiếu Liêm, H. Vĩnh Cửu	12028340	15/04/2014
14	PHẠM THỊ H.	1981	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11915747	16/04/2014
15	NGUYỄN THỊ L.	1973	Nữ	X. Phú An, H. Tân Phú	14022672	16/04/2014
16	VŨ VĂN T.	1976	Nam	X. Tây Hoà, H. Trảng Bom	12153738	17/04/2014
17	PHAN THỊ T.	1957	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	11042440	21/04/2014
18	TRẦN VĂN P.	1975	Nam	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	12030502	21/04/2014
19	PHAN HOÀI S.	1965	Nam	X. Hiệp Phước, H. Nhơn Trạch	11060774	21/04/2014
20	LÊ THỊ T.	1970	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	12174307	22/04/2014
21	TỐNG NGỌC N.	1968	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11091992	24/04/2014
22	HOÀNG THỊ S.	1960	Nữ	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	12081955	24/04/2014
23	NGUYỄN THỊ H.	1982	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	13116003	24/04/2014
24	HOÀNG THỊ C.	1982	Nữ	P. Tân Hiệp, Tp. Biên Hoà	11942448	25/04/2014
25	ĐOÀN THỊ C.	1967	Nữ	X. Quảng Tiến, H. Trảng Bom	13025792	25/04/2014
26	NGUYỄN VĂN T.	1977	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12059384	28/04/2014
27	NGUYỄN VĂN T.	1976	Nam	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	12012818	29/04/2014
28	TRẦN THỊ KIM O.	1971	Nữ	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	14028677	5/5/2014
29	TRẦN THỊ A.	1974	Nữ	X. Hưng Thịnh, H. Trảng Bom	14040594	5/5/2014
30	ĐỖ THỊ MỸ H.	1971	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12061734	5/5/2014
31	NGUYỄN THỊ V.	1980	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12129675	6/5/2014
32	NGUYỄN VĂN H.	1979	Nam	X. Đông Hoà, H. Trảng Bom	13105084	7/5/2014
33	ĐOÀN VĂN C.	1941	Nam	X. Gia Kiệm, H. Thống Nhất	14041634	7/5/2014
34	ĐINH THỊ T.	1956	Nữ	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	12071798	8/5/2014
35	NGUYỄN THỊ THUÝ H.	1973	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	11909007	8/5/2014
36	ĐỖ THỊ P.	1975	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	13052312	13/05/2014
37	ĐOÀN THỊ T.	1971	Nữ	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	11105728	14/05/2014
38	LÊ NGỌC T.	1975	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14045415	16/05/2014
39	PHẠM DUY K.	1985	Nam	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	11951033	16/05/2014
40	THẠCH H.	1965	Nữ	P. Tân Mai, Tp. Biên Hoà	14046950	20/05/2014
41	PHAN ĐÌNH H.	1973	Nam	X. Thạnh Phú, H. Vĩnh Cửu	12073684	21/05/2014
42	DƯƠNG THỊ HOÀNG A.	1989	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	13002374	23/05/2014
43	TRẦN TIẾN BẠCH L.	1981	Nam	X. Trà Cổ, H. Tân Phú	12164803	23/05/2014
44	NGUYỄN NGỌC L.	1966	Nam	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	11118499	26/05/2014
45	LÊ THỊ T.	1985	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11952799	27/05/2014
46	TRƯƠNG THỊ C.	1959	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	11093491	2/6/2014

47	BÙI THỊ THU H.	1984	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11037882	2/6/2014
48	NGÔ VIẾT T.	1997	Nam	X. Bàu Hàm 2, H. Thống Nhất	14020999	4/6/2014
49	NGUYỄN QUỐC N.	1968	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	14024552	4/6/2014
50	PHẠM VĂN C.	1979	Nam	P. Tân Hiệp, Tp. Biên Hoà	11934989	9/6/2014
51	NGUYỄN THỊ H.	1981	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12141592	10/6/2014
52	PHẠM VĂN Đ.	1968	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12041807	11/6/2014
53	LÊ THỊ HẢI Y.	1985	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	14017786	11/6/2014
54	TRỊNH THỊ C.	1962	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	13068877	13/06/2014
55	PHẠM VĂN N.	1970	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11171853	17/06/2014
56	CHU VĂN M.	1975	Nam	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11904969	18/06/2014
57	NGUYỄN THỊ X.	1958	Nữ	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	14057598	18/06/2014
58	HOÀNG THỊ MỸ T.	1972	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14057988	19/06/2014
59	BÙI THỊ D.	1954	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	11017420	24/06/2014
60	NGUYỄN THỊ H.	1978	Nữ	P. Tân Hiệp, Tp. Biên Hoà	14054459	24/06/2014
61	VŨ THỊ X.	1954	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	11971046	24/06/2014
62	TẠ ĐĂNG K.	1989	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	12038944	25/06/2014
63	NGUYỄN VĂN D.	1979	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11955607	26/06/2014
64	THÂN ĐỨC T.	1987	Nam	Tt. Trảng Bom, H. Trảng Bom	12107078	26/06/2014
65	NGUYỄN THỊ HUYỀN N.	1977	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14016962	30/06/2014
66	ĐỖ THỊ M.	1977	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12001801	1/7/2014
67	ĐỖ THỊ ÁNH T.	1974	Nữ	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	11925526	3/7/2014
68	TRẦN VĂN T.	1964	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	14064853	8/7/2014
69	HOÀNG THỊ T.	1982	Nữ	X. Tân An, H. Vĩnh Cửu	13116869	10/7/2014
70	NGUYỄN PHÚC H.	1979	Nam	X. Tân An, H. Vĩnh Cửu	14038784	10/7/2014
71	HỒ KHẮC T.	1992	Nam	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	14067118	14/07/2014
72	PHẠM THỊ HUYỀN T.	1984	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14067415	14/07/2014
73	NGUYỄN THỊ L.	1974	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	11930864	18/07/2014
74	LÊ THỊ KIM L.	1981	Nữ	X. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	14070472	22/07/2014
75	NGUYỄN THỊ H.	1983	Nữ	X. Sông Trầu, H. Trảng Bom	12031352	1/8/2014
76	PHẠM XUÂN Ư.	1945	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	14076007	5/8/2014
77	ƯNG SẬP M.	1968	Nữ	X. Sông Thao, H. Trảng Bom	11946318	5/8/2014
78	HOÀNG THỊ X.	1968	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	14077361	8/8/2014
79	NGUYỄN HỮU S.	1958	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	12047404	8/8/2014
80	NGUYỄN THỊ TƯỜNG V.	1981	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11932393	11/8/2014
81	NGUYỄN THỊ H.	1985	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14044976	13/08/2014
82	NGUYỄN MINH H.	1992	Nam	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14079667	14/08/2014

83	PHẠM KIM D.	1981	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	12087702	15/08/2014
84	NGUYỄN THỊ B.	1960	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14080390	15/08/2014
85	HOÀNG THỊ T.	1981	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	12102008	18/08/2014
86	PHẠM KHẮC P.	1975	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14081734	19/08/2014
87	TRỊNH THỊ H.	1985	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14082408	21/08/2014
88	NGUYỄN VIẾT S.	1976	Nam	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	11942166	25/08/2014
89	TRẦN THỊ BÍCH Đ.	1984	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11058624	27/08/2014
90	TRẦN THỊ D.	1971	Nữ	X. Xuân Thanh, H. Thống Nhất	14079214	28/08/2014
91	NGUYỄN THÀNH L.	1957	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	11925154	9/9/2014
92	MAI NGỌC P.	1968	Nam	X. Giang Điền, H. Trảng Bom	14095016	23/09/2014
93	PHẠM THỊ N.	1983	Nữ	X. Trung Hoà, H. Trảng Bom	11924053	25/09/2014
94	NGUYỄN DUY V.	1969	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11934612	29/09/2014
95	HOÀNG GIA THANH H.	1972	Nữ	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14098264	1/10/2014
96	PHAN THỊ T.	1977	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	12065115	8/10/2014
97	CHU THỊ N.	1983	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	13036077	9/10/2014
98	VÕ THỊ THANH T.	1990	Nữ	X. Lộ 25, H. Thống Nhất	14082184	13/10/2014
99	DƯƠNG THỊ M.	1958	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11088653	15/10/2014
100	LÊ THỊ THANH H.	1983	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	14106390	21/10/2014
101	NGUYỄN XUÂN Đ.	1982	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11919932	23/10/2014
102	NGUYỄN THỊ L.	1985	Nữ	X. An Viễn, H. Trảng Bom	12118827	28/10/2014
103	LÊ VĂN N.	1984	Nam	X. An Viễn, H. Trảng Bom	14101104	29/10/2014
104	MAI THỊ O.	1989	Nữ	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14110334	30/10/2014
105	TRẦN TRUNG K.	1972	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14103008	30/10/2014
106	HOÀNG TUẤN Đ.	1984	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	12038249	31/10/2014
107	NGUYỄN VĂN C.	1973	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11027251	3/11/2014
108	ĐOÀN NGỌC N.	1979	Nam	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	11137462	3/11/2014
109	NGUYỄN XUÂN T.	1962	Nam	Tt. Trảng Bom, H. Trảng Bom	12137941	4/11/2014
110	HOÀNG VĂN T.	1976	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14091599	4/11/2014
111	NGUYỄN DUY T.	1979	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	14028930	6/11/2014
112	PHẠM ĐÌNH T.	1975	Nam	X. Tây Hoà, H. Trảng Bom	14113776	7/11/2014
113	VÕ THỊ T.	1978	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11111394	11/11/2014
114	HOÀNG XUÂN N.	1975	Nam	P. Tân Phong, Tp. Biên Hoà	13104693	14/11/2014
115	TRẦN BÌNH T.	1951	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	12079743	21/11/2014
116	THÁI THỊ HOÀNG G.	1991	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14120547	24/11/2014
117	NGUYỄN MẠNH T.	1981	Nam	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	14121889	27/11/2014
118	PHAN THỊ KIM T.	1982	Nữ	X. Sông Trầu, H. Trảng Bom	11050437	1/12/2014

119	ĐỖ THỊ H.	1977	Nữ	P. Tân Phong, Tp. Biên Hoà	12132230	2/12/2014
120	LÊ HỮU C.	1992	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	14123746	3/12/2014
121	NGUYỄN ĐÌNH S.	1982	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14124144	3/12/2014
122	PHẠM HOÀI B.	1982	Nam	X. La Ngà, H. Định Quán	14126843	9/12/2014
123	PHẠM THỊ THANH N.	1986	Nữ	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	14128655	15/12/2014
124	PHẠM VĂN T.	1987	Nam	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14129672	17/12/2014
125	LÊ NGUYỄN KIM O.	1981	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11914163	19/12/2014
126	TRẦN THỊ N.	1958	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	13123055	19/12/2014
127	TRỊNH NGỌC K.	1952	Nam	X. Thạnh Phú, H. Vĩnh Cửu	14131463	22/12/2014
128	PHẠM THỊ H.	1975	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	13132687	25/12/2014
129	NGUYỄN VĂN K.	1978	Nam	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	14094413	29/12/2014
130	HOÀNG THỊ V.	1986	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	14060545	5/1/2015
131	NGUYỄN THỊ T.	1972	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	13021436	7/1/2015
132	ĐẶNG QUỐC B.	1986	Nam	P. Tam Hoà, Tp. Biên Hoà	11083684	8/1/2015
133	NGUYỄN VĂN T.	1989	Nam	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	15003961	12/1/2015
134	NGUYỄN NHƯ H.	1991	Nam	X. Quảng Tiến, H. Trảng Bom	15004515	13/01/2015
135	HOÀNG THỊ N.	1988	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11913768	13/01/2015
136	TỐNG THỊ TỐ T.	1978	Nữ	P. An Bình, Tp. Biên Hoà	14077275	16/01/2015
137	NGUYỄN THỊ H.	1971	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	11941876	24/03/2015
138	VŨ VĂN B.	1983	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	12036398	26/03/2015
139	NGUYỄN THỊ KIM L.	1987	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	14040215	27/03/2015
140	NGUYỄN THỊ A.	1983	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	15032704	1/4/2015
141	NGUYỄN THỊ THANH T.	1971	Nữ	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	12002246	2/4/2015
142	NGUYỄN VŨ H.	1982	Nam	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11926785	3/4/2015
143	NGUYỄN THỊ M.	1969	Nữ	X. Phú Lý, H. Vĩnh Cửu	12106107	7/4/2015
144	TRẦN THỊ T.	1974	Nữ	X. Bình Minh, H. Trảng Bom	14126860	8/4/2015
145	NGUYỄN THỊ BÍCH P.	1985	Nữ	X. Bình Minh, H. Trảng Bom	15035772	9/4/2015
146	NGUYỄN THỊ T.	1976	Nữ	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15036222	10/4/2015
147	HOÀNG DUY T.	1978	Nam	X. Hố Nai 3, H. Trảng Bom	11902821	6/5/2015
148	LÊ HỮU Đ.	1972	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11932838	8/5/2015
149	LÊ THI THU H.	1971	Nữ	P. Trảng Dài, Tp. Biên Hoà	13009313	15/05/2015
150	THÁI BÌNH V.	1968	Nam	X. Hoá An, Tp. Biên Hoà	12148032	18/05/2015
151	NGUYỄN THỊ BẠCH T.	1962	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12049944	19/05/2015
152	HUỲNH THỊ THU H.	1975	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	15033959	20/05/2015
153	NGUYỄN THỊ K.	1970	Nữ	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	11023436	20/05/2015
154	PHAN THỊ KIM O.	1992	Nữ	X. Thanh Bình, H. Trảng Bom	14111131	20/05/2015

155	THÂN HỒNG D.	1984	Nữ	X. Phước Tân, Tp. Biên Hoà	12113295	9/6/2015
156	TRƯƠNG THỊ THANH T.	1962	Nữ	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	11096137	10/6/2015
157	PHẠM XUÂN L.	1973	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	11920959	11/6/2015
158	LẠI THẾ H.	1979	Nam	X. Bảo Hoà, H. Xuân Lộc	15059884	12/6/2015
159	BÙI VĂN M.	1955	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	11918844	23/06/2015
160	NGUYỄN VĂN T.	1966	Nam	P. Hố Nai, Tp. Biên Hoà	14130872	24/06/2015
161	VŨ TRỌNG A.	1979	Nam	X. Thạnh Phú, H. Vĩnh Cửu	14082826	26/06/2015
162	HUỲNH THỊ NGỌC L.	1976	Nữ	X. Đồi 61, H. Trảng Bom	11100379	12/10/2015
163	NGUYỄN VĂN V.	1981	Nam	X. Bắc Sơn, H. Trảng Bom	15104527	12/10/2015
164	LÊ THỊ T.	1979	Nữ	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	12055985	13/10/2015
165	NGUYỄN THỊ L.	1976	Nữ	P. Long Bình Tân, Tp. Biên Hoà	14076712	14/10/2015
166	NGUYỄN VĂN D.	1990	Nam	P. Bình Đa, Tp. Biên Hoà	15107032	19/10/2015
167	HỒ VĂN P.	1982	Nam	P. Tân Hoà, Tp. Biên Hoà	14087961	19/10/2015
168	ĐỖ THỊ C.	1969	Nữ	X. Vĩnh Tân, H. Vĩnh Cửu	14078947	21/10/2015
169	TRẦN THANH L.	1972	Nam	Tt. Vĩnh An, H. Vĩnh Cửu	11931661	26/10/2015
170	HỒ QUỐC T.	1988	Nam	X. Bàu Hàm, H. Thống Nhất	11016390	27/10/2015
171	ĐẶNG ÍCH L.	1984	Nam	Tt Trảng Bom, H. Trảng Bom	14084822	27/10/2015
172	NGUYỄN MINH T.	1995	Nam	X. Sông Trầu, H. Trảng Bom	15110695	29/10/2015
173	NGÔ TẤN M.	1952	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15112247	3/11/2015
174	MAI ĐỨC T.	1971	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15112250	3/11/2015
175	PHẠM VĂN D.	1983	Nam	P. Long Bình, Tp. Biên Hoà	15121255	30/11/2015
176	TRƯƠNG NGỌC T.	1992	Nam	P. Tân Biên, Tp. Biên Hoà	15117491	2/12/2015

Đồng Nai, ngày 3.. tháng ..1.. năm 2017

Người làm đơn

NCS. Đặng Ngọc Qúy Huệ

Xác nhận của Khoa Vi Sinh

Nguyễn Sĩ Tuấn

Xác nhận của Phòng Kế hoạch tổng hợp

BS.CKI Trần Minh Đức

Xác nhận của Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa Thống Nhất- Đồng Nai

GIÁM ĐỐC

SỞ Y TẾ TỈNH ĐỒNG NAI
BỆNH VIỆN ĐA KHOA THỐNG NHẤT

Phạm Văn Dũng

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

ĐƠN XIN XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN
ĐƯỢC LÀM XÉT NGHIỆM MÔ BỆNH HỌC
TRONG ĐỀ TÀI LUẬN ÁN CỦA NGHIÊN CỨU SINH

Kính gởi: Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai.
Phòng Kế hoạch tổng hợp
Khoa Giải phẫu bệnh

Tôi tên là: Đặng Ngọc Quý Huệ, sinh năm 1968.

Là bác sĩ đang công tác tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai.

Hiện đang theo học nghiên cứu sinh chuyên ngành Nội tiêu hoá, khoá 15, năm 2012 tại Trường đại học Y- Dược Huế.

Tôi xin quý cấp xác nhận cho tôi danh sách bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, các mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày của các bệnh nhân được lấy qua nội soi; được nhuộm Giemsa và Hematoxylin-Eosin trước và sau điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori và đọc kết quả mô bệnh học tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai (có danh sách đính kèm).

Thời gian tiến hành: lần thứ nhất (trước điều trị), từ ngày 31/3/2014 đến ngày 02/12/2015; những bệnh nhân được phân tích theo ý định điều trị được làm mô học lần thứ 2 sau khi kết thúc điều trị từ 4-8 tuần.

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Mã y tế	Ngày làm MBH lần đầu	Mã lam MBH lần 1	Mã lam MBH lần 2
1	PHẠM THI H.	1971	Nữ	12087347	31/03/2014	1012.2014	1650.2014
2	NGUYỄN THỊ H.	1982	Nữ	12052175	02/04/2014	1054.2014	1698.2014
3	PHẠM THỊ T.	1989	Nữ	12040964	02/04/2014	1055.2014	1779.2014
4	HOÀNG THỊ L.	1982	Nữ	12108977	04/04/2014	1108.2014	1723.2014
5	ĐOÀN THỊ B.	1982	Nữ	11940977	04/04/2014	1109.2014	1663.2014
6	NGUYỄN THỊ BÌNH M.	1993	Nữ	14030561	04/04/2014	1105.2014	1851.2014
7	NGUYỄN THỊ THU H.	1986	Nữ	14030562	04/04/2014	1106.2014	1850.2014
8	ĐỖ THỊ T.	1968	Nữ	14011065	07/04/2014	1133.2014	1829.2014
9	ĐÀO THỊ HỒNG N.	1973	Nữ	11942377	08/04/2014	1139.2014	1778.2014
10	TRẦN THỊ V.	1951	Nữ	13131901	14/04/2014	1233.2014	1908.2014

11	NGUYỄN THỊ P.	1979	Nữ	14029936	15/04/2014	1236.2014	1928.2014
12	LĂNG THỊ THU L.	1956	Nữ	11048876	15/04/2014	1256.2014	1950.2014
13	TRẦN THỊ L.	1971	Nữ	12028340	15/04/2014	1257.2014	1994.2014
14	PHẠM THỊ H.	1981	Nữ	11915747	16/04/2014	1262.2014	1975.2014
15	NGUYỄN THỊ L.	1973	Nữ	14022672	16/04/2014	1261.2014	1805.2014
16	VŨ VĂN T.	1976	Nam	12153738	17/04/2014	1290.2014	2022.2014
17	PHAN THỊ T.	1957	Nữ	11042440	21/04/2014	1351.2014	2043.2014
18	TRẦN VĂN P.	1975	Nam	12030502	21/04/2014	1352.2014	2374.2014
19	PHAN HOÀI S.	1965	Nam	11060774	21/04/2014	1371.2014	2044.2014
20	LÊ THỊ T.	1970	Nữ	12174307	22/04/2014	1372.2014	2222.2014
21	TỐNG NGỌC N.	1968	Nam	11091992	24/04/2014	1399.2014	2192.2014
22	HOÀNG THỊ S.	1960	Nữ	12081955	24/04/2014	1398.2014	-
23	NGUYỄN THỊ H.	1982	Nữ	13116003	24/04/2014	1434.2014	2193.2014
24	HOÀNG THỊ C.	1982	Nữ	11942448	25/04/2014	1436.2014	2072.2014
25	ĐOÀN THỊ C.	1967	Nữ	13025792	25/04/2014	1437.2014	2146.2014
26	NGUYỄN VĂN T.	1977	Nam	12059384	28/04/2014	1473.2014	2148.2014
27	NGUYỄN VĂN T.	1976	Nam	12012818	29/04/2014	1500.2014	2194.2014
28	TRẦN THỊ KIM O.	1971	Nữ	14028677	05/05/2014	1537.2014	2266.2014
29	TRẦN THỊ A.	1974	Nữ	14040594	05/05/2014	1538.2014	2220.2014
30	ĐỖ THỊ MỸ H.	1971	Nữ	12061734	05/05/2014	1536.2014	2307.2014
31	NGUYỄN THỊ V.	1980	Nữ	12129675	06/05/2014	1535.2014	2282.2014
32	NGUYỄN VĂN H.	1979	Nam	13105084	07/05/2014	1584.2014	2392.2014
33	ĐOÀN VĂN C.	1941	Nam	14041634	07/05/2014	1585.2014	2372.2014
34	ĐINH THỊ T.	1956	Nữ	12071798	08/05/2014	1609.2014	-
35	NGUYỄN THỊ THUÝ H.	1973	Nữ	11909007	08/05/2014	1608.2014	-
36	ĐỖ THỊ P.	1975	Nữ	13052312	13/05/2014	1662.2014	2447.2014
37	ĐOÀN THỊ T.	1971	Nữ	11105728	14/05/2014	1699.2014	-
38	LÊ NGỌC T.	1957	Nam	14045415	16/05/2014	1739.2014	2446.2014
39	PHẠM DUY K.	1985	Nam	11951033	16/05/2014	1741.2014	2454.2014
40	THẠCH H.	1965	Nữ	14046950	20/05/2014	1804.2014	-
41	PHAN ĐÌNH H.	1973	Nam	12073684	21/05/2014	1828.2014	2506.2014
42	DƯƠNG THỊ HOÀNG A.	1989	Nữ	13002374	23/05/2014	1872.2014	2718.2014
43	TRẦN TIẾN BẠCH L.	1981	Nam	12164803	23/05/2014	1873.2014	2719.2014
44	NGUYỄN NGỌC L.	1966	Nam	11118499	26/05/2014	1907.2014	-
45	LÊ THỊ T.	1985	Nữ	11952799	27/05/2014	1925.2014	2780.2014
46	TRƯƠNG THỊ C.	1959	Nữ	11093491	02/06/2014	2023.2014	2752.2014
47	BÙI THỊ THU H.	1984	Nữ	11037882	02/06/2014	2024.2014	2751.2014
48	NGÔ VIẾT T.	1997	Nam	14020999	04/06/2014	2073.2014	2821.2014
49	NGUYỄN QUỐC N.	1968	Nam	14024552	04/06/2014	2071.2014	-

50	PHẠM VĂN C.	1979	Nam	11934989	09/06/2014	2147.2014	2868.2014
51	NGUYỄN THỊ H.	1981	Nữ	12141592	10/06/2014	2153.2014	2943.2014
52	PHẠM VĂN Đ.	1968	Nam	12041807	11/06/2014	2195.2014	2894.2014
53	LÊ THỊ HẢI Y.	1985	Nữ	14017786	11/06/2014	2191.2014	2893.2014
54	TRỊNH THỊ C.	1962	Nữ	13068877	13/06/2014	2219.2014	2944.2014
55	PHẠM VĂN N.	1970	Nam	11171853	17/06/2014	2284.2014	2971.2014
56	CHU VĂN M.	1975	Nam	11904969	18/06/2014	2308.2014	2970.2014
57	NGUYỄN THỊ X.	1958	Nữ	14057598	18/06/2014	2309.2014	2972.2014
58	HOÀNG THỊ MỸ T.	1972	Nữ	14057988	19/06/2014	2324.2014	3057.2014
59	BÙI THỊ D.	1954	Nữ	11017420	24/06/2014	2393.2014	3098.2014
60	NGUYỄN THỊ H.	1978	Nữ	14054459	24/06/2014	2395.2014	3099.2014
61	VŨ THỊ X.	1954	Nữ	11971046	24/06/2014	2397.2014	3097.2014
62	TẠ ĐĂNG K.	1989	Nam	12038944	25/06/2014	2449.2014	-
63	NGUYỄN VĂN D.	1979	Nam	11955607	26/06/2014	2450.2014	3337.2014
64	THÂN ĐỨC T.	1987	Nam	12107078	26/06/2014	2444.2014	3293.2014
65	NGUYỄN THỊ HUYỀN N.	1977	Nữ	14016962	30/06/2014	2505.2014	3201.2014
66	ĐỖ THỊ M.	1977	Nữ	12001801	01/07/2014	2509.2014	-
67	ĐỖ THỊ ÁNH T.	1974	Nữ	11925526	03/07/2014	2571.2014	3221.2014
68	TRẦN VĂN T.	1964	Nam	14064853	08/07/2014	2616.2014	3389.2014
69	HOÀNG THỊ T.	1982	Nữ	13116869	10/07/2014	2670.2014	3378.2014
70	NGUYỄN PHÚC H.	1979	Nam	14038784	10/07/2014	2649.2014	3377.2014
71	HỒ KHẮC T.	1992	Nam	14067118	14/07/2014	2754.2014	3443.2014
72	PHẠM THỊ HUYỀN T.	1984	Nữ	14067415	14/07/2014	2755.2014	3442.2014
73	NGUYỄN THỊ L.	1974	Nữ	11930864	18/07/2014	2653.2014	3529.2014
74	LÊ THỊ KIM L.	1981	Nữ	14070472	22/07/2014	2871.2014	4001.2014
75	NGUYỄN THỊ H.	1983	Nữ	12031352	01/08/2014	3058.2014	3744.2014
76	PHẠM XUÂN Ư.	1945	Nam	14076007	05/08/2014	3095.2014	3818.2014
77	ƯNG SẬP M.	1968	Nữ	11946318	05/08/2014	3094.2014	3819.2014
78	HOÀNG THỊ X.	1968	Nữ	14077361	08/08/2014	3169.2014	3864.2014
79	NGUYỄN HỮU S.	1958	Nam	12047404	08/08/2014	3170.2014	3863.2014
80	NGUYỄN THỊ TƯỜNG V.	1981	Nữ	11932393	11/08/2014	3200.2014	3923.2014
81	NGUYỄN THỊ H.	1985	Nữ	14044976	13/08/2014	3245.2014	3999.2014
82	NGUYỄN MINH H.	1992	Nam	14079667	14/08/2014	3251.2014	-
83	PHẠM KIM D.	1981	Nữ	12087702	15/08/2014	3294.2014	4002.2014
84	NGUYỄN THỊ B.	1960	Nữ	14080390	15/08/2014	3297.2014	3998.2014
85	HOÀNG THỊ T.	1981	Nữ	12102008	18/08/2014	3300.2014	4075.2014
86	PHẠM KHẮC P.	1975	Nam	14081734	19/08/2014	3336.2014	4098.2014
87	TRỊNH THỊ H.	1985	Nữ	14082408	21/08/2014	3379.2014	4095.2014
88	NGUYỄN VIẾT S.	1976	Nam	11942166	25/08/2014	3441.2014	-

89	TRẦN THỊ BÍCH Đ.	1984	Nữ	11058624	27/08/2014	3479.2014	4202.2014
90	TRẦN THỊ D.	1971	Nữ	14079214	28/08/2014	3507.2014	4244.2014
91	NGUYỄN THÀNH L.	1957	Nam	11925154	09/09/2014	3679.2014	-
92	MAI NGỌC P.	1968	Nam	14095016	23/09/2014	3924.2014	4688.2014
93	PHẠM THỊ N.	1983	Nữ	11924053	25/09/2014	3952.2014	4786.2014
94	NGUYỄN DUY V.	1969	Nam	11934612	29/09/2014	4000.2014	4789.2014
95	HOÀNG GIA THANH H.	1972	Nữ	14098264	01/10/2014	4076.2014	4950.2014
96	PHAN THỊ T.	1977	Nữ	12065115	08/10/2014	4201.2014	-
97	CHU THỊ N.	1983	Nữ	13036077	09/10/2014	4224.2014	5121.2014
98	VÕ THỊ THANH T.	1990	Nữ	14082184	13/10/2014	4292.2014	5033.2014
99	DƯƠNG THỊ M.	1958	Nữ	11088653	15/10/2014	4307.2014	-
100	LÊ THỊ THANH H.	1983	Nữ	14106390	21/10/2014	4406.2014	5144.2014
101	NGUYỄN XUÂN Đ.	1982	Nam	11919932	23/10/2014	4452.2014	5202.2014
102	NGUYỄN THỊ L.	1985	Nữ	12118827	28/10/2014	4560.2014	5250.2014
103	LÊ VĂN N.	1984	Nam	14101104	29/10/2014	4557.2014	5287.2014
104	MAI THỊ O.	1989	Nữ	14110334	30/10/2014	4614.2014	5289.2014
105	TRẦN TRUNG K.	1972	Nam	14103008	30/10/2014	4612.2014	5288.2014
106	HOÀNG TUẤN Đ.	1984	Nam	12038249	31/10/2014	4618.2014	5142.2014
107	NGUYỄN VĂN C.	1973	Nam	11027251	03/11/2014	4649.2014	5423.2014
108	ĐOÀN NGỌC N.	1979	Nam	11137462	03/11/2014	4648.2014	5326.2014
109	NGUYỄN XUÂN T.	1962	Nam	12137941	04/11/2014	4669.2014	5352.2014
110	HOÀNG VĂN T.	1976	Nam	14091599	04/11/2014	4668.2014	5368.2014
111	NGUYỄN DUY T.	1979	Nam	14028930	06/11/2014	4733.2014	5463.2014
112	PHẠM ĐÌNH T.	1975	Nam	14113776	07/11/2014	4730.2014	5421.2014
113	VÕ THỊ T.	1978	Nữ	11111394	11/11/2014	4787.2014	5501.2014
114	HOÀNG XUÂN N.	1975	Nam	13104693	14/11/2014	4842.2014	5529.2014
115	TRẦN BÌNH T.	1951	Nam	12079743	21/11/2014	4973.2014	53.2015
116	THÁI THỊ HOÀNG G.	1991	Nữ	14120547	24/11/2014	5007.2014	52.2015
117	NGUYỄN MẠNH T.	1981	Nam	14121889	27/11/2014	5066.2014	165.2015
118	PHAN THỊ KIM T.	1982	Nữ	11050437	01/12/2014	5122.2014	166.2015
119	ĐỖ THỊ H.	1977	Nữ	12132230	02/12/2014	5143.2014	-
120	LÊ HỮU C.	1992	Nữ	14123746	03/12/2014	5157.2014	226.2015
121	NGUYỄN ĐÌNH S.	1982	Nam	14124144	03/12/2014	5156.2014	-
122	PHẠM HOÀI B.	1982	Nam	14126843	09/12/2014	5266.2014	445.2015
123	PHẠM THỊ THANH N.	1986	Nữ	14128655	15/12/2014	5324.2014	-
124	PHẠM VĂN T.	1987	Nam	14129672	17/12/2014	5367.2014	524.2015
125	LÊ NGUYỄN KIM O.	1981	Nữ	11914163	19/12/2014	5422.2014	498.2015
126	TRẦN THỊ N.	1958	Nữ	13123055	19/12/2014	5420.2014	-
127	TRỊNH NGỌC K.	1952	Nam	14131463	22/12/2014	5461.2014	525.2015

128	PHẠM THỊ H.	1975	Nữ	13132687	25/12/2014	5528.2014	499.2015
129	NGUYỄN VĂN K.	1978	Nam	14094413	29/12/2014	5604.2014	596.2015
130	HOÀNG THỊ V.	1986	Nữ	14060545	05/01/2015	51.2015	623.2015
131	NGUYỄN THỊ T.	1972	Nữ	13021436	07/01/2015	103.2015	735.2015
132	ĐẶNG QUỐC B.	1986	Nam	11083684	08/01/2015	100.2015	779.2015
133	NGUYỄN VĂN T.	1989	Nam	15003961	12/01/2015	163.2015	780.2015
134	NGUYỄN NHƯ H.	1991	Nam	15004515	13/01/2015	187.2015	736.2015
135	HOÀNG THỊ N.	1988	Nữ	11913768	13/01/2015	188.2015	-
136	TỐNG THỊ TÓ T.	1978	Nữ	14077275	16/01/2015	251.2015	737.2015
137	NGUYỄN THỊ H.	1971	Nữ	11941876	24/03/2015	1134.2015	1794.2015
138	VŨ VĂN B.	1983	Nam	12036398	26/03/2015	1198.2015	1793.2015
139	NGUYỄN THỊ KIM L.	1987	Nữ	14040215	27/03/2015	1200.2015	1856.2015
140	NGUYỄN THỊ A.	1983	Nữ	15032704	01/04/2015	1272.2015	1941.2015
141	NGUYỄN THỊ THANH T.	1971	Nữ	12002246	02/04/2015	1299.2015	1960.2015
142	NGUYỄN VŨ H.	1982	Nam	11926785	03/04/2015	1300.2015	1910.2015
143	NGUYỄN THỊ M.	1969	Nữ	12106107	07/04/2015	1347.2015	2006.2015
144	TRẦN THỊ T.	1974	Nữ	14126860	08/04/2015	1375.2015	2058.2015
145	NGUYỄN THỊ BÍCH P.	1985	Nữ	15035772	09/04/2015	1376.2015	-
146	NGUYỄN THỊ T.	1976	Nữ	15036222	10/04/2015	1399.2015	2057.2015
147	HOÀNG DUY T.	1978	Nam	11902821	06/05/2015	1760.2015	2398.2015
148	LÊ HỮU Đ.	1972	Nam	11932838	08/05/2015	1815.2015	2399.2015
149	LÊ THI THU H.	1971	Nữ	13009313	15/05/2015	1909.2015	-
150	THÁI BÌNH V.	1968	Nam	12148032	18/05/2015	1942.2015	2541.2015
151	NGUYỄN THỊ BẠCH T.	1962	Nữ	12049944	19/05/2015	1961.2015	2567.2015
152	HUỲNH THỊ THU H.	1975	Nữ	15033959	20/05/2015	1982.2015	2569.2015
153	NGUYỄN THỊ K.	1970	Nữ	11023436	20/05/2015	1980.2015	2568.2015
154	PHAN THỊ KIM O.	1992	Nữ	14111131	20/05/2015	1981.2015	2661.2015
155	THÂN HỒNG D.	1984	Nữ	12113295	09/06/2015	2272.2015	-
156	TRƯƠNG THỊ THANH T.	1962	Nữ	11096137	10/06/2015	2271.2015	2828.2015
157	PHẠM XUÂN L.	1973	Nam	11920959	11/06/2015	2308.2015	2829.2015
158	LẠI THẾ H.	1979	Nam	15059884	12/06/2015	2309.2015	2827.2015
159	BÙI VĂN M.	1955	Nam	11918844	23/06/2015	2473.2015	2981.2015
160	NGUYỄN VĂN T.	1966	Nam	14130872	24/06/2015	2474.2015	2980.2015
161	VŨ TRỌNG A.	1979	Nam	14082826	26/06/2015	2542.2015	2979.2015
162	HUỲNH THỊ NGỌC L.	1976	Nữ	11100379	12/10/2015	3842.2015	4415.2015
163	NGUYỄN VĂN V.	1981	Nam	15104527	12/10/2015	3841.2015	4416.2015
164	LÊ THỊ T.	1979	Nữ	12055985	13/10/2015	3858.2015	4384.2015
165	NGUYỄN THỊ L.	1976	Nữ	14076712	14/10/2015	3873.2015	4417.2015
166	NGUYỄN VĂN D.	1990	Nam	15107032	19/10/2015	3923.2015	4545.2015

167	HỒ VĂN P.	1982	Nam	14087961	19/10/2015	3925.2015	-
168	ĐỖ THỊ C.	1969	Nữ	14078947	21/10/2015	3974.2015	4487.2015
169	TRẦN THANH L.	1972	Nam	11931661	26/10/2015	4025.2015	4543.2015
170	HỒ QUỐC T.	1988	Nam	11016390	27/10/2015	4038.2015	4544.2015
171	ĐẶNG ÍCH L.	1984	Nam	14084822	27/10/2015	4039.2015	-
172	NGUYỄN MINH T.	1995	Nam	15110695	29/10/2015	4086.2015	4594.2015
173	NGÔ TẤN M.	1952	Nam	15112247	03/11/2015	4126.2015	4672.2015
174	MAI ĐỨC T.	1971	Nam	15112250	03/11/2015	4127.2015	-
175	PHẠM VĂN D.	1983	Nam	15121255	30/11/2015	4489.2015	-
176	TRƯƠNG NGỌC T.	1992	Nam	15117491	02/12/2015	4488.2015	97.2015

Đồng Nai, ngày ..3.. tháng ..1.. năm 2017

Người làm đơn

NCS. Đặng Ngọc Qúy Huệ

Xác nhận của Khoa Giải phẫu bệnh

THS.BS. NGUYỄN THANH HẢI

Xác nhận của Phòng Kế hoạch tổng hợp

BS CK I Trần Minh Đức

Xác nhận của Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa Thống Nhất- Đồng Nai

GIÁM ĐỐC

SỞ Y TẾ TỈNH ĐỒNG NAI
BỆNH VIỆN ĐA KHOA THỐNG NHẤT

Phạm Văn Dũng