BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN THANH LIÊM

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA ĐA HÌNH GEN *CYP2C19, MDR1* VỚI HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ RBTT Ở BỆNH NHÂN LOÉT TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI-2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN THANH LIÊM

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA ĐA HÌNH GEN *CYP2C19, MDR1* VỚI HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ RBTT Ở BỆNH NHÂN LOÉT TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*

Chuyên ngành: Nội Khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS TRẦN VIỆT TÚ

2. PGS.TS NGUYỄN BÁ VƯỢNG

HÀ NỘI-2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan số liệu trong đề tài luận án có một phần (nhóm chứng) số liệu trong đề tài nghiên cứu cấp nhà nước có tên "Nghiên cứu tình trạng một số gen liên quan chuyển hóa, sự thay đổi cấu trúc mô gan ở người phơi nhiễm chất da cam/Dioxin", Mã số KHCN- 33.13/11-15. Tôi đã được Chủ nhiệm đề tài và toàn bộ các thành viên trong nhóm nghiên cứu đồng ý cho phép sử dụng số liệu này vào trong luận án để bảo vệ lấy bằng tiến sĩ.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Nguyễn Thanh Liêm

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục chữ viết tắt trong luận án

Danh mục các bảng

Danh mục các sơ đồ

Danh mục các hình

ĐẶT VẤN ĐỀ. 1

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3

1.1. Đại cương về loét tá tràng và vi khuẩn *Helicobacter pylori* 3

1.1.1. Bệnh loét tá tràng 3

1.1.2. Vi khuẩn *Helicobacter pylori* 8

1.1.3. Bệnh sinh loét tá tràng do *Helicobacter pylori* 10

1.1.4. Điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* 12

1.2. Đa hình gen *CYP2C19* 22

1.2.1. Đại cương về gen *CYP2C19* 22

1.2.2. Phân bố allele *CYP2C19* 24

1.2.3. Phân bố kiểu hình CYP2C19 26

1.2.4. Gen *CYP2C19* và chuyển hóa thuốc 27

1.3. Đa hình gen *MDR1* C3435T 29

1.3.1. Đại cương về gen *MDR1* C3435T 29

1.3.2. Phân bố allele *MDR1* C3435T 32

1.3.3. Phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T 33

1.4. Tình hình nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter*

***pylori* trên thế giới và Việt Nam** **34**
1.4.1. Nghên cứu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *Helicobacter pylori* trên thế giới 34
1.4.2. Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam 38
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU **40**
2.1. Đối tượng nghiên cứu **40**
2.1.1. Đối tượng loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* 40
2.1.2. Đối tượng khỏe mạnh (nhóm chứng) 41
2.2. Phương pháp nghiên cứu **41**
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 41
2.2.2. Tính cỡ mẫu 41
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu 44
2.2.4. Các bước tiến hành 46
2.2.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu 61
2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu 66
2.3. Phân tích và xử lý số liệu 67
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU **69**
3.1. Một số đặc điểm chung ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* **69**
3.1.1. Đặc điểm về tuổi, cân nặng và giới 69
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng 70
3.1.3. Hình ảnh nội soi 71
3.1.4. Mật độ nhiễm *Helicobacter pylori* 73
3.2. Hiệu quả điều trị bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-

Tinidazole-Tetracycline ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* **73**
3.2.1. Hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng 73
3.2.2. Hình ảnh nội soi sau điều trị 75
3.2.3. Kết quả điều trị ổ loét tá tràng 77
3.2.4. Kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* 77
3.2.5. Tác dụng phụ của phác đồ RBTT 79
3.3. Phân bố đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T **80**
3.3.1. Đặc điểm về giới của nhóm bệnh và nhóm chứng 80
3.3.2. Phân bố đa hình gen *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng 81
3.3.3. Phân bố đa hình gen *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng 87
3.4. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* **92**
3.4.1. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* 92
3.4.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* 94
3.4.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* + *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *Helicobacter pylori* 96
Chương 4. BÀN LUẬN **99**
4.1. Một số đặc điểm chung ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* **99**
4.1.1. Đặc điểm về tuổi, cân nặng và giới 99
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng 100
4.1.3. Hình ảnh nội soi 101

4.1.4. Mật độ nhiễm *Helicobacter pylori* 102

4.2. Hiệu quả điều trị bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Tetracycline ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* 103

4.2.1. Hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng 103

4.2.2. Kết quả điều trị ổ loét tá tràng 104

4.2.3. Kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* bằng phác đồ RBTT 105

4.2.4. Tác dụng phụ của phác đồ RBTT 112

4.3. Phân bố đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T 115

4.3.1. Phân bố đa hình gen *CYP2C19* 115

4.3.2. Phân bố đa hình gen *MDR1* C3435T 120

4.4. Mối liên quan của đa hình gen *CYP2C19, MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* 125

4.4.1. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* 125

4.4.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* 127

4.4.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* + *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *Helicobacter pylori* 128

KẾT LUẬN 130

KIẾN NGHỊ

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ, KÝ HIỆU VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	A	Adenine
2	A1	Active 1
3	A2	Active 2
4	ACG	American College of Gastroenterology (Đại học Tiêu hóa Mỹ)
5	ARM-PCR	Amplification refractory mutation-Polymerase Chain Reaction
6	ARMS	Amplification refractory mutation system
7	ATP	Adenosine triphosphate
8	C	Cytosine
9	*CYP2C19*	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
10	CS	Cộng sự
11	DNA	Deoxyribonucleic acid
12	DPO	Dual-priming oligonucleotide
13	ddNTP	dideoxynucleotic triphosphate
14	EAC	Esomeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin
15	EAM	Esomeprazole-Amoxicillin-Metronidazole
16	EAL	Esomeprazole-amoxicillin-levofloxacin
17	EBTM	Esomeprazole-Bismuth-Tinidazole-Metronidazole
18	EBTL	Esomeprazole-Bismuth-Tinidazole-Leuvofloxacine
19	EDTA	Ethylene diamin tetraacetic acid
20	EM	Extensive metabolizer (Chuyển hóa nhanh)
21	G	Guanine
22	GSRS	Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (Thang

		điểm triệu chứng dạ dày ruột)
23	H1	Healing 1
24	H2	Healing 2
25	HE	Haematoxylin-Eosin
26	*H. pylori*	*Helicobacter pylori*
27	IM	Intermediate metabolizer (Chuyển hóa trung bình)
28	ITT	Intention to treat (Theo ý định điều trị)
29	IgG	Immunoglobulin G (Kháng thể miễn dịch)
30	LAC	Lansoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin
31	MALT	Mucosal-Associated Lymphoid Tissue
32	MDR1	Multidrug Resistant gene 1
33	NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (Thuốc kháng viêm không steroid)
34	OAC	Omeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin
35	OAM	Omeprazole-Amoxicillin-Metronidazole
36	OAL	Omeprazole-Amoxicillin-Leuvofloxacin
37	PAC	Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin
38	PAM	Pantoprazole-Amoxicillin-Metronidazole
39	PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng khuếch đại gen)
40	PM	Poor metabolizer (Chuyển hóa kém)
41	PTMB	Pantoprazole - Tetracycline - Metronidazole - Bismuth
42	PP	Per protocole (Theo đề cương nghiên cứu)
43	PPI	Proton Pump Inhibitor (ức chế bơm proton)
44	RAC	Rabeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin
45	RBAC	Rabeprazole-Bismuth-Amoxicillin-Clarithromycin

46	RBAD	Rabeprazole-Bismuth-Amoxicillin-Doxycylin
47	RBAL	Rabeprazole-Bismuth-Amoxicillin-Levofloxacin
48	RBAT	Rabeprazole-Bismuth-Amoxicillin-Tetracycline
49	RBCL	Rabeprazole-Bismuth-Clarithromycin-Levofloxacin
50	RBMA	Rabeprazole-Bismuth-Metronidazole-Amoxicillin
51	RBTT	Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Tetracycline
52	RBTM	Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Metronidazole
53	RNA	Ribonucleic acid
54	S1	Scarring 1
55	S2	Scarring 2
56	T	Thymine

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Thang điểm đánh giá hiệu quả của một phác đồ điều trị *H. pylori*	12
1.2.	Tần suất allele *CYP2C19* ở một số quốc gia trên thế giới	25
1.3.	Tần suất kiểu hình *CYP2C19* ở một số quốc gia trên thế giới	26
1.4.	Tần suất allele *MDR1* C3435T ở một số quốc gia trên thế giới	33
1.5.	Tần suất kiểu gen *MDR1* C3435T ở một số quốc gia trên thế giới	34
3.1.	Đặc điểm về tuổi và cân nặng	69
3.2.	Đặc điểm về giới tính	69
3.3.	Điểm các triệu chứng lâm sàng theo GSRS	71
3.4.	Vị trí ổ loét tá tràng	71
3.5.	Đặc điểm ổ loét hành tá tràng	72
3.6.	Hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng	73
3.7.	Điểm GSRS các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị	74
3.8.	Giai đoạn ổ loét tá tràng trên nội soi trước và sau điều trị	75
3.9.	Kết quả điều trị ổ loét hành tá tràng	77
3.10.	Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*	77
3.11.	Phân bố kết quả điều trị *H. pylori* theo mật độ nhiễm *H. pylori*	78
3.12.	Phân bố kết quả điều trị *H. pylori* theo nhóm tuổi	78
3.13.	Phân bố kết quả điều trị *H. pylori* theo giới tính	79
3.14.	Tác dụng phụ của phác đồ RBTT	79
3.15.	Triệu chứng tác dụng phụ của phác đồ RBTT	80
3.16.	Đặc điểm về giới của nhóm bệnh và nhóm chứng	80

Bảng	Tên bảng	Trang
3.17.	Phân bố allele *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng	81
3.18.	Phân bố allele *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới	83
3.19.	Phân bố kiểu gen *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng	84
3.20.	Phân bố kiểu hình CYP2C19 ở nhóm bệnh và nhóm chứng	85
3.21.	Phân bố kiểu hình CYP2C19 ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo theo giới	86
3.22	Phân bố allele *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng	87
3.23.	Phân bố allele *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới	88
3.24.	Phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng	89
3.25.	Phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới	91
3.26.	Mối liên quan giữa các kiểu hình CYP2C19 với kết quả điều trị *H. pylori*	92
3.27.	Mối liên quan giữa các nhóm kiểu hình CYP2C19 với kết quả điều trị *H. pylori*	93
3.28.	Mối liên quan giữa các kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *H. pylori*	94
3.29.	Mối liên quan giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *H. pylori*	95
3.30.	Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 + kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *H. pylori*	96

Bảng	Tên bảng	Trang
3.31.	Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C, tuổi, giới và mật độ *H. pylori* với kết quả điều trị *H. pylori*	97
3.32.	Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C+T/T, tuổi, giới và mật độ *H. pylori* với kết quả điều trị *H. pylori*	98
4.1.	Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth tính theo PP và ITT	106
4.2.	Phân bố kiểu gen *CYP2C19*	117

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ	Tên sơ đồ	Trang
1.1.	Sinh bệnh học loét tá tràng do *H. pylori*	11
1.2.	Hướng dẫn điều trị *H. pylori* theo đồng thuận Maastricht IV	14
1.3.	Các con đường trao đổi chất của các thuốc ức chế bơm proton (PPI) và enzyme chuyển hoá Cytcrom P450 (CYP)	28
2.1.	Nguyên lý kỹ thuật ARM-PCR xác định đa hình gen *CYP2C19*	52
2.2.	Sơ đồ nghiên cứu	68

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Sơ đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính	70
3.2.	Triệu chứng lâm sàng	70
3.3.	Mật độ nhiễm *H. pylori*	73

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Gen *CYP2C19* trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 10	23
1.2.	Vị trí các biến thể allele *CYP2C19* trên các exon	24
1.3	Gen *MDR1* trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 7	30
1.4.	Cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng của các thuốc ức chế bơm proton (PPI)	31
2.1.	Máy nội soi Olympus GIF 180	44
2.2.	Mẫu làm urease test (Pylori test)	44
2.3.	Máy PCR 9700, Real-time PCR 7500 và CEQ 8800 sequencer	45
2.4.	Thuốc điều trị *H. pylori* trong phác đồ RBTT	46
2.5.	Thang nhìn của hệ thống phân loại Sydney cập nhật	48
2.6.	So sánh tính tương đồng giữa ARM-PCR và giải trình tự gen trực tiếp trong chẩn đoán kiểu gen *CYP2C19**2	54
2.7.	So sánh tính tương đồng giữa ARM-PCR và giải trình tự gen trực tiếp trong chẩn đoán kiểu gen *CYP2C19**3	54
2.8.	Mô tả cơ sở lý thuyết của phương pháp PCR đặc hiệu allele tích hợp công nghệ bắt mồi 2 đoạn (DPO)	56
2.9.	Kết quả giải trình gen *MDR1* C3435T từ mẫu DIH1	58
2.10.	Kết quả giải trình gen *MDR1* C3435T từ mẫu DIH2	58
2.11	Kết quả giải trình gen *MDR1* C3435T từ mẫu DIH3	58
3.1.	Ổ loét mặt trước hành tá tràng	76
3.2.	Ổ loét mặt sau hành tá tràng	76
3.3.	Kết quả PCR gen *CYP2C19**2	82
3.4.	Kết quả PCR gen *CYP2C19**3	82
3.5.	Kết quả giải trình tự gen *MDR1* 3435C/C	90

3.6. Kết quả giải trình tự gen *MDR1* 3435C/T 90
3.7. Kết quả giải trình tự gen *MDR1* 3435T/T 90

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) có liên quan với các bệnh đường tiêu hóa trên như loét tá tràng, loét dạ dày, ung thư dạ dày… trong đó loét tá tràng là bệnh thường gặp hơn [1]. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở Châu Âu, Bắc Mỹ và Châu Đại Dương từ năm 1970-1999 là 26,6%-48,8% và từ năm 2000-2016 giảm xuống còn 18,7%-39,8%. Ở các nước Châu Á, Mỹ Latin và Ca-ri-bê, Bắc Mỹ tỷ lệ nhiễm *H. pylori* từ năm 2000-2016 là 54,3%-60,2%, không giảm so với giai đoạn từ năm 1970-1999 là 53,6%-62,8%. Ước tính hơn một nửa dân số trên thế giới (khoảng 4,4 tỷ người) nhiễm *H. pylori* năm 2015 [2]. Điều trị tiệt trừ *H. pylori* được chỉ định cho các bệnh loét tá tràng, loét dạ dày… Thuốc điều trị *H. pylori* bao gồm thuốc ức chế bơm proton (PPI), kháng sinh và bismuth [3]. Thuốc PPI dùng qua đường uống, hấp thu qua niêm mạc đường tiêu hóa bởi enzyme vận chuyển ở màng tế bào là P-glycoprotein được mã hóa bởi gen *MDR1* [4], [5]. Trong cơ thể, thuốc PPI được chuyển hóa ở gan bởi enzyme S-mephenytoin hydroxylase được gen *CYP2C19* mã hóa [6].

Kết quả điều trị *H. pylori* bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố như sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *H. pylori*, kiểu gen *CYP2C19* chuyển hóa nhanh và kiểu gen *MDR1* 3435C/C của người…[7]. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy kiểu gen *MDR1* C3435T có ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi sử dụng thuốc PPI là omeprazole, lansoprazole, pantoprazole và esomeprazole [8], [9], [10]. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có kiểu gen *CYP2C19* chuyển hóa nhanh khi sử dụng thuốc PPI thế hệ mới (esomeprazole, rabeprazole) có hiệu quả cao hơn so với thuốc PPI thế hệ đầu [11]. Ở người có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa nhanh, tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công thấp hơn so với kiểu hình chuyển hóa trung bình và chuyển hóa kém khi sử dụng thuốc PPI là rabeprazole [12], [13]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa các kiểu hình CYP2C19 khi sử dụng thuốc PPI là rabeprazole hoặc esomeprazole [14].

Một số nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cho thấy điều trị tiệt trừ *H. pylori* lần đầu bằng phác đồ bốn thuốc có bismuth có hiệu quả cao hơn phác đồ chuẩn 3 thuốc [15], [16]. Điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo khuyến cáo của đồng thuận Maastricht IV, ở vùng có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin > 15-20%, điều trị bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth [17]. Ở Miền Nam Việt Nam, vi khuẩn *H. pylori* có tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin là 38,5% [18], theo khuyến cáo của Hội khoa học Tiêu hóa Việt Nam không nên sử dụng phác đồ chuẩn 3 thuốc điều trị *H. pylori* lần đầu, nên dùng phác đồ 4 thuốc có bismuth (PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole hoặc tinidazole từ 7-14 ngày [19]. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào điều trị *H. pylori* bằng phác đồ PPI, bismuth, tetracycline, tinidazole. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn phác đồ điều trị *H. pylori* là phác đồ 4 thuốc có bismuth bao gồm thuốc rabeprazole, bismuth, tetracycline, tinidazole (RBTT) dùng trong 14 ngày, thuốc PPI là rabeprazole ít chuyển hóa nhất bởi enzyme CYP2C19 [20]. Nghiên cứu xem kiểu gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T có ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth hay không khi sử dụng thuốc PPI là rabeprazole ở người Việt Nam. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi sử dụng thuốc PPI là rabeprazole.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài "***Nghiên cứu mối liên quan của đa hình gen CYP2C19, MDR1 với hiệu quả điều trị bằng phác đồ RBTT ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori***" nhằm ba mục tiêu chính:

1. Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh loét tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori bằng phác đồ RBTT.

2. Xác định tỷ lệ allele và kiểu gen của đa hình gen CYP2C19, MDR1 C3435T ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori.

3. Phân tích mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19, MDR1 C3435T với hiệu quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori bằng phác đồ RBTT.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về loét tá tràng và vi khuẩn *Helicobacter pylori*

1.1.1. Bệnh loét tá tràng

Loét tá tràng là sự phá hủy tại chỗ niêm mạc tá tràng, tổn thương xuyên sâu qua lớp cơ niêm. Bệnh gây ra bởi acid và pepsin trong dịch vị, là bệnh mạn tính, tái phát mang tính chất chu kỳ [21].

1.1.1.1. Dịch tễ học

- Tỷ lệ lưu hành của bệnh loét dạ dày-tá tràng trong dân số nói chung được ước tính khoảng 5-10% và tỷ lệ mới mắc khoảng 0,1-0,3% mỗi năm. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày-tá tràng hiện nay có lẽ thấp hơn so với những ước tính này trên toàn thế giới, đặc biệt là ở các quốc gia có thu nhập cao, các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy xu hướng giảm mạnh về tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ tử vong liên quan đến căn bệnh này trong vòng 20-30 năm qua [22].

- Ở các nước châu Âu, thống kê từ năm 1921 đến 2004, ở người bệnh loét dạ dày có nguy cơ tử vong sớm hơn từ 10-30 năm so với người bệnh loét tá tràng. Các quốc gia ở khu vực Trung Mỹ, Nam Mỹ và Châu Á có sự suy giảm về tỷ lệ tử vong do loét dạ dày và loét tá tràng đã được ghi nhận, nguy cơ tử vong ở những người bị loét tá tràng thấp hơn loét dạ dày từ 10-20 năm. Ở châu Á có sự suy giảm liên tục về tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày-tá tràng đã được báo cáo ở các nhóm dân tộc khác nhau, bao gồm người Malaysia, Trung Quốc và Ấn Độ trong 20 năm qua. Sự suy giảm này song song với việc giảm bệnh loét dạ dày tá tràng do *H. pylori*. Tỷ lệ nhập viện do biến chứng của bệnh loét dạ dày-tá tràng giảm trong thế kỷ 21 so với trước đây, với tỷ lệ mắc bệnh là 79 trường hợp trên 100.000 người mỗi năm và ít hơn 30 trường hợp biến chứng loét dạ dày-tá tràng trên 100.000 người mỗi năm. Việc giảm các biến chứng

bệnh loét dạ dày-tá tràng có thể liên quan đến việc sử dụng rộng rãi các loại thuốc ức chế tiết acid trên toàn thế giới và sử dụng thuốc kháng viêm không steroid hợp lý hơn so với trước [22].

- Ở Việt Nam, loét tá tràng chiếm tỷ lệ 3,1%, loét dạ dày chiếm tỷ lệ 3,3% bệnh nhân đến nội soi đường tiêu hóa trên [23].

1.1.1.2. Nguyên nhân

- Có nhiều nguyên nhân gây loét tá tràng, nhưng phổ biến nhất là do nhiễm vi khuẩn *H. pylori* và sử dụng thuốc kháng viêm không steroid [24]. Nhiễm *H. pylori* hiện nay có thể được xem là yếu tố quan trọng trong bệnh sinh của loét tá tràng, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong loét tá tràng từ trên 90%-100%. Thuốc kháng viêm không steroid là nguyên nhân gây loét dạ dày nhiều hơn loét tá tràng và được xem là nguyên nhân chủ yếu của loét dạ dày trong những nguyên nhân không nhiễm *H. pylori*. Nguyên nhân do dùng thuốc kháng viêm không steroid chiếm tỷ lệ từ 15-20% [25].

- Các nguyên nhân hiếm gặp và các yếu tố nguy cơ loét tá tràng:

+ Vai trò của yếu tố di truyền: loét tá tràng xảy ra cao hơn gấp 3 lần ở những người có tiền sử gia đình (cha, mẹ, con) loét tá tràng. Nhóm máu O có tần suất cao ở những người loét tá tràng.

+ Thuốc lá: có liên quan đến loét tá tràng và làm giảm đáp ứng đối với điều trị. Thuốc lá không làm tăng tiết acid, nhưng nicotin có thể ức chế tiết bicarbonate ở tụy.

+ Bệnh kết hợp: loét tá tràng thường kết hợp với các bệnh lý khác nhiều hơn so với người bình thường, như trong bệnh suy thận mạn, xơ gan do rượu, cường tuyến cận giáp…

+ Vai trò của yếu tố nội tiết: nhiều rối loạn nội tiết có thể kèm tăng tiết acid dịch vị và gây loét tá tràng. Hội chứng Zollinger-Ellison do u gastrinoma hay do u tăng sản các tế bào non-beta ở các tiểu đảo Langerhans của tuỵ chế tiết gastrin.

+ Yếu tố tâm thần kinh như tâm lý: lo âu, căng thẳng có thể gây ra bệnh loét tá tràng [25].

1.1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

- Vai trò của yếu tố bảo vệ và sửa chữa niêm mạc: hàng rào bảo vệ niêm mạc dạ dày bao gồm 3 lớp là lớp chất nhầy và bicarbonate phủ trên bề mặt niêm mạc dạ dày, lớp niêm mạc dạ dày, sự cung cấp máu cho niêm mạc dạ dày. Lớp tế bào niêm mạc tiết ra glucoprotein, lipid và bicarbonate; các tế bào xếp liền nhau rất chặt chẽ bởi các chất keo (bản chất là protein, được củng cố bằng ion calci) có tác dụng ngăn chặn sự khuếch tán ngược ion H^+. Lớp tổ chức nằm dưới lớp biểu mô có hệ thống mạch máu dày đặc đảm bảo cung cấp oxy, bicarbonate và các chất dinh dưỡng cho tế bào biểu mô. Vai trò của các prostaglandin E1, prostaglandin E2, prostaglandin F2 làm tăng dòng máu đến niêm mạc dạ dày, kích thích tiết bicarbonate, ức chế bài tiết acid chlohydric và kích thích tái tạo niêm mạc. Vì vậy, các prostaglandin có khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày, ngăn cản tác dụng phá huỷ niêm mạc của các chất kháng viêm không steroid và tăng cường dinh dưỡng giúp cho quá trình liền sẹo. Sự suy giảm của các yếu tố bảo vệ sẽ làm lớp tế bào niêm mạc dạ dày tổn thương do tác động của acid chlohydric và pepsin gây ra loét [21].

- Vai trò của các yếu tố tấn công: acid chlohydric và pepsin là hai yếu tố quan trọng trực tiếp tham gia vào cơ chế bệnh sinh của loét. Tăng acid song song với tăng pepsin. Tác động phối hợp của hai yếu tố này sinh ra loét. Ngoài ra còn có một số yếu tố khác như thuốc kháng viêm không steroid, rượu và thuốc lá. Nhiễm *H. pylori* được xem là yếu tố đóng vai trò chủ yếu trong bệnh sinh của loét tá tràng. Quan điểm hiện nay cho rằng bệnh loét tá tràng do nhiều cơ chế phức tạp phối hợp và nhiều nguyên nhân gây ra. Cơ sở cơ chế bệnh sinh của loét tá tràng là kết quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và các yếu tố bảo vệ tạo ra những vết gián đoạn ở niêm mạc. Ổ loét là giới hạn cuối cùng của sự mất cân bằng đó [21].

1.1.1.4. Lâm sàng

- Triệu chứng cơ năng: đau bụng chủ yếu ở vùng thượng vị là triệu chứng gần như hằng định của bệnh.

+ Vị trí: đau khu trú ở vùng thượng vị, đau lệch về phía bên phải đường trắng giữa, lan ra sau lưng.

+ Mức độ đau: tùy từng bệnh nhân riêng biệt, thường đau âm ỉ nhưng cũng có khi đau trội lên thành cơn.

+ Nhịp điệu đau: đau thường xuất hiện lúc đói, sau khi ăn 4 - 6 giờ, ăn vào hoặc sử dụng các thuốc trung hòa acid thì giảm đau nhanh, đau theo giờ nhất định trong ngày.

+ Chu kỳ đau: đau xuất hiện thành từng đợt, mỗi đợt kéo dài vài tuần đến vài tháng. Các đợt đau thường xuất hiện vào mùa rét hoặc khi thay đổi thời tiết. Ngoài chu kỳ, bệnh nhân có thể không đau gọi là thể "loét câm", thể này có thể phát hiện được do thủng hoặc do chảy máu, hoặc ổ loét có thể liền sẹo một cách tự nhiên.

+ Rối loạn tiêu hóa: đầy bụng, chậm tiêu, ăn kém, ợ hơi, ợ chua, buồn nôn hoặc nôn, cảm giác nóng rát, táo bón.

+ Suy nhược thần kinh: hay cáu gắt, đau đầu, trí nhớ suy giảm, mất ngủ [21], [26].

- Triệu chứng thực thể: khám bụng thường không thấy gì đặc biệt, đôi khi có thể thấy bụng trướng hoặc co cứng nhẹ. Khám bụng trong cơn đau: ấn điểm môn vị-tá tràng đau. Khám bụng ngoài cơn đau: không phát hiện được các dấu hiệu thực thể [21], [26].

1.1.1.5. Cận lâm sàng

- Chụp X quang dạ dày tá tràng có uống barite, có thể thấy: hình ảnh ổ loét trực tiếp là ổ đọng thuốc hình tròn, hình oval... và hình ảnh gián tiếp ổ loét là các nếp niêm mạc quy tụ quanh ổ loét hoặc hình ảnh co kéo biến dạng [21], [26]. Chụp X quang dạ dày-tá tràng có barite trong chẩn đoán loét dạ dày-tá

tràng có độ nhạy là 96,5%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên đoán dương 100% và giá trị tiên đoán âm là 90% [27].

- Nội soi dạ dày-tá tràng: là phương pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán xác định loét. Ngoài ra, nội soi còn cung cấp các thông tin về vị trí, số lượng, kích thước, tính chất ổ loét và các tổn thương kèm theo như viêm, trợt [26]. Ngoài giá trị chẩn đoán loét, nội soi còn được dùng để theo dõi những bệnh nhân loét dạ dày-tá tràng có triệu chứng dai dẳng, kháng trị và loét không do nhiễm trùng [28].

- Xét nghiệm dịch vị: hút dịch vị lúc đói để đánh giá bài tiết acid chlohydric và pepsin [26].

- Xét nghiệm chẩn đoán vi khuẩn *H. pylori* [26].

1.1.1.6. Biến chứng

Khoảng 25% bệnh nhân bị loét dạ dày-tá tràng có một biến chứng nghiêm trọng như chảy máu tiêu hóa, thủng ổ loét, hẹp môn vị. Biến chứng thường gặp nhất là chảy máu tiêu hóa chiếm 15-20%, thủng ổ loét chiếm 2-10% và hẹp môn vị chiếm 5-8% [29].

1.1.1.7. Điều trị loét tá tràng

Loét tá tràng trước hết phải được điều trị nội khoa một cách chu đáo. Điều trị ngoại khoa chỉ đặt ra khi có biến chứng hoặc điều trị nội khoa lâu ngày, có hệ thống nhưng không có kết quả, ảnh hưởng tới sức khỏe và khả năng lao động của bệnh nhân [21].

- Điều trị nội khoa

+ Nguyên tắc là phải điều trị toàn diện, nghỉ ngơi, ăn uống, dùng thuốc và có hệ thống: đúng thuốc, đúng liều lượng, đúng thời gian. Chú trọng tính chất cá biệt, không máy móc rập khuôn cho mọi cá thể.

+ Các thuốc điều trị: thuốc giảm tiết acid gồm các thuốc kháng cholin có tác dụng ức chế hoạt động của dây thần kinh X, làm giảm tiết acid, giảm đau, chống co thắt (atropin, pirenzepin, buscolysin…); các thuốc ức chế thụ thể H_2

histamin như cimetidine, ranitidine… thời gian điều trị trong 30-45 ngày [21]; thuốc ức chế bơm proton như omeprazole, pantoprazole… dùng liều chuẩn dung 2 lần trong một ngày [26] với thời gian điều trị 4 tuần để làm liền sẹo ổ loét tá tràng [21], [29]. Ngoài ra còn có các thuốc điều trị ngắn ngày, trong giai đoạn đầu để làm giảm nhanh các triệu chứng lâm sàng như thuốc băng se niêm mạc (bismuth, sucralfat), thuốc trung hòa acid, thuốc làm tăng sức bảo vệ niêm mạc [21].

- Điều trị ngoại khoa: chỉ áp dụng khi điều trị nội khoa thất bại, bệnh nhân có biến chứng như hẹp môn vị, chảy máu không cầm [21].

1.1.2. Vi khuẩn Helicobacter pylori

1.1.2.1. Lịch sử

Từ đầu thế kỷ XIX, một loại vi khuẩn hình xoắn đã được một số nhà giải phẫu bệnh tình cờ phát hiện ở dạ dày-tá tràng. Nhà giải phẫu bệnh Warren đã công bố sự có mặt của vi khuẩn hình xoắn ở niêm mạc dạ dày có liên quan đến viêm dạ dày mạn tính vào năm 1979. Sau đó Marshall đã tìm cách phân lập vi khuẩn này từ năm 1981 và đã nuôi cấy thành công vào năm 1983. Năm 1984 hai nhà khoa học Warren R. và Marshall B. chính thức công bố hai chủng vi khuẩn phân lập được ký hiệu là NCTC 11637 và NCTC 11638 lần đầu tiên trên tạp chí The Lancet. Vi khuẩn này ban đầu được gọi là *Campylobacter like organism*, do chúng có hình thái tương tự một nhóm vi khuẩn đã biết là *Campylobacters*, sau đó được đổi tên lại là *Campylobacter pylori*. Năm 1988 Goodwin và cộng sự khi nghiên cứu về siêu cấu trúc, thành phần acid béo của tế bào và trình tự chuỗi *rRNA-16S* của vi khuẩn *Campylobacter pylori* đã thấy chúng thuộc về một giống hoàn toàn mới và đề nghị xếp chúng vào một giống mới là *Helicobacter*. Tạp chí Quốc tế về hệ thống Vi khuẩn học đã chấp nhận tên giống vi khuẩn mới là *Helicobacter* vào tháng 6 năm 1989, từ đó tên vi khuẩn *Campylobacter pylori* được đổi lại thành *Helicobacter pylori* [30].

1.1.2.2. Đặc điểm vi khuẩn Helicobacter pylori

Vi khuẩn *H. pylori* là vi khuẩn Gram âm, có hình cong, xoắn nhẹ, dài từ 1,5-5µm, đường kính từ 0,3-1,0µm. Khi sinh thiết niêm mạc dạ dày-tá tràng, làm tiêu bản nhuộm Gram cho thấy *H. pylori* có hình thể đặc trưng (hình chữ S, dấu ngã, dấu hỏi, hình cánh cung...). Khi nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori* trong môi trường có máu lâu ngày, *H. pylori* có thể xuất hiện các thể hình cầu. Vi khuẩn *H. pylori* di động nhờ các lông ở một đầu, chúng thường có từ 4-6 lông [30].

1.1.2.3. Các phương pháp chẩn đoán

- Phương pháp không xâm nhập: xét nghiệm máu tìm kháng thể immunoglobulin G (IgG) kháng *H. pylori* trong huyết thanh. Xét nghiệm có độ nhạy là 54,0% và độ đặc hiệu là 91,4% [31]. Xét nghiệm nước tiểu tìm kháng thể immunoglobulin G (IgG) kháng *H. pylori* trong nước tiểu. Xét nghiệm có độ nhạy là 86,2% và độ đặc hiệu là 90,8% [32]. Xét nghiệm phân tìm kháng nguyên *H. pylori* trong phân. Xét nghiệm có độ nhạy là 96,67% và độ đặc hiệu là 93,33% [33]. Xét nghiệm hơi thở: nguyên lý của xét nghiệm là dùng dung dịch urê đã được đánh dấu bằng đồng vị cacbon C^{13} hoặc C^{14} cho bệnh nhân uống. Urê bị phân hủy bởi enzyme urease của *H. pylori* thành amoniac và CO_2. Khí CO_2 (có cacbon C^{13} hay C^{14}) được hấp thụ vào máu vận chuyển đến phổi và được đào thải ra ngoài qua hơi thở, máy quang phổ sẽ đo lượng carbon C^{13} hay C^{14} trong hơi thở ra để chẩn đoán *H. pylori*. Xét nghiệm có độ nhạy là 91,7% và độ đặc hiệu là 81,3% [34].

- Phương pháp xâm nhập: xét nghiệm urease test, phát hiện enzyme urease của *H. pylori* từ mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày trong lúc nội soi, cho vào trong mẫu thử gồm agar gel có chứa urê, chất chỉ thị màu đỏ phenol. Xét nghiệm dương tính khi có sự hiện diện enzym urease của *H. pylori* làm giải phóng amoniac từ phân tử urê, amoniac làm tăng pH (môi trường kiềm) và biểu hiện bằng việc thay đổi màu trong mẫu thử từ màu vàng sang màu hồng cánh

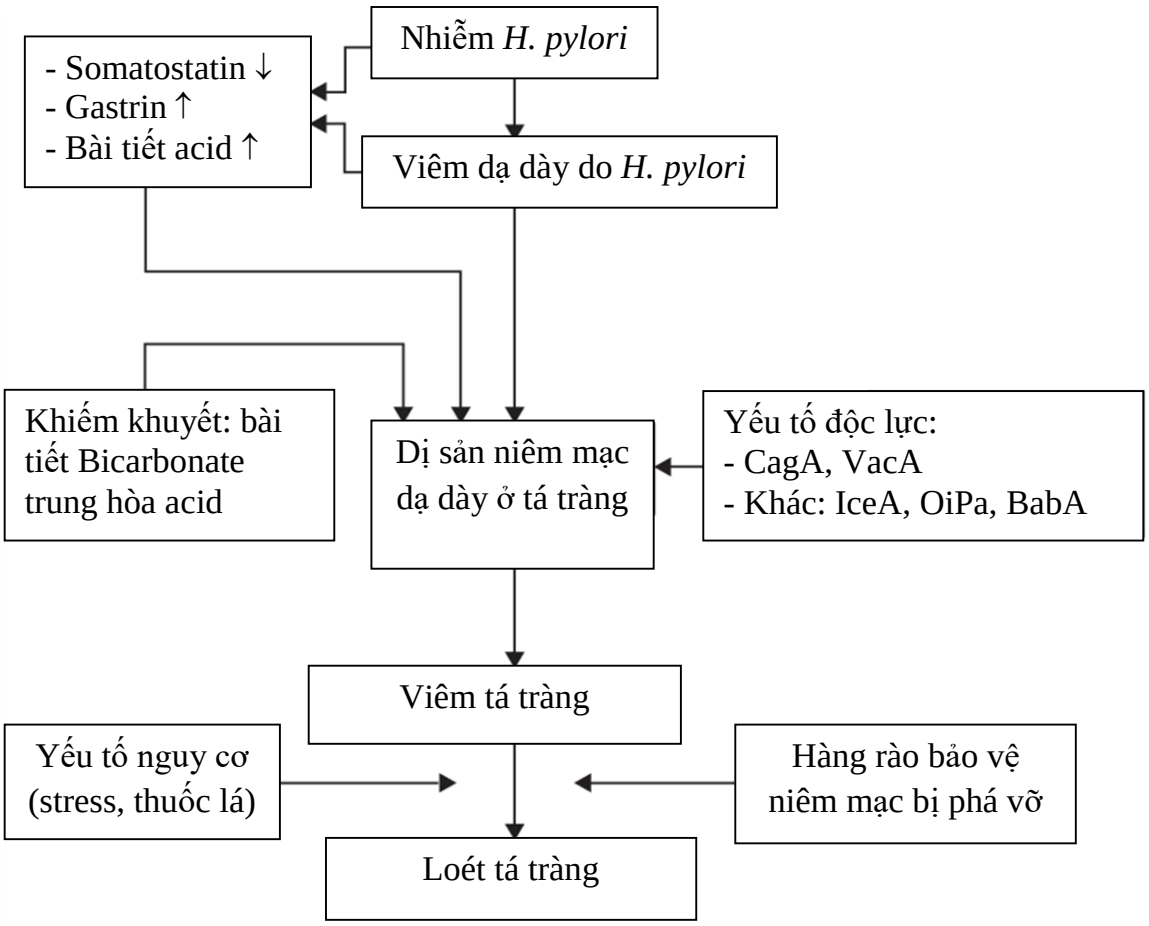
sen. Xét nghiệm có độ nhạy là 82,8% và độ đặc hiệu là 100% [32]. Nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori*: là phương pháp chẩn đoán có độ đặc hiệu nhất vào khoảng 100%. Mặc dù độ đặc hiệu của thử nghiệm cao, nhưng độ nhạy thì chưa cao do ảnh hưởng của các yếu tố như mật độ vi khuẩn, điều kiện tiến hành nuôi cấy... Chẩn đoán *H. pylori* bằng phương pháp nuôi cấy có độ nhạy là 92,1% và độ đặc hiệu là 100% [31]. Mô bệnh học được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán *H. pylori* với các phương pháp nhuộm Haematoxylin and Eosin (HE), Giemsa... Việc phát hiện *H. pylori* còn tùy thuộc vào số lượng, vị trí mẫu sinh thiết. Ngoài giá trị chẩn đoán nhiễm *H. pylori*, mô bệnh học còn đánh giá tổn thương niêm mạc dạ dày. Mô bệnh học để chẩn đoán *H. pylori* có độ nhạy là 85,7% và độ đặc hiệu là 100% [31]. Phản ứng chuỗi polymerase (PCR: polymerase chain reation): kỹ thuật dựa trên cơ sở các đoạn gen đặc hiệu của *H. pylori*, sử dụng các chuỗi ‘‘mồi’’ tương ứng để nhận dạng các gen của *H. pylori* từ mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày. Xét nghiệm PCR để chẩn đoán *H. pylori* có độ nhạy 95,6% [35]. Ngoài giá trị chẩn đoán *H. pylori,* kỹ thuật PCR còn dùng để xác định vi khuẩn *H. pylori* đề kháng với thuốc kháng sinh clarithromycin do đột biến gen *23S rRNA* [36].

1.1.3. Bệnh sinh loét tá tràng do Helicobacter pylori

- Nhiễm *H. pylori* có thể được xem là yếu tố quan trọng trong bệnh sinh của loét tá tràng. Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và loét tá tràng dựa trên cơ sở của viêm dạ dày. Viêm hang vị do *H. pylori* có vai trò quan trọng trong loét tá tràng, bệnh nhân bị viêm dạ dày mạn tính hoạt động do nhiễm *H. pylori* có nguy cơ loét tá tràng cao gấp 15 lần so với người không bị nhiễm. Điều trị tiệt trừ *H. pylori* làm tăng khả năng lành ổ loét và làm giảm tỷ lệ tái phát loét [25].

- Về cơ chế bệnh sinh của loét tá tràng do nhiễm *H. pylori* trên cơ sở viêm hang vị mạn tính hoạt động có thể được giải thích như sau: *H. pylori* làm thay đổi sinh lý dạ dày trong đáp ứng chế tiết acid. Nhiễm *H. pylori* ở hang vị

gây nên viêm dạ dày mạn tính hoạt động, làm rối loạn việc chế tiết acid do mất cân bằng hằng định nội môi giữa somatostatin, gastrin và acid; do vậy tạo ra yếu tố thuận lợi gây ra loét tá tràng. Gastrin được tổng hợp từ tế bào G ở niêm mạc hang vị, đi vào máu kích thích tế bào thành ở niêm mạc thân vị chế tiết acid, *H. pylori* làm gián đoạn việc ức chế giải phóng gastrin của somatostatin, kết quả làm tăng tiết acid dẫn đến loét tá tràng. Ở người nhiễm *H. pylori* có sự giảm mật độ tế bào D, giảm tổng hợp somatostatin mRNA. Như vậy, liên quan của nhiễm *H. pylori* với việc tăng cao nồng độ gastrin trong máu là thứ phát sau giảm hoặc mất đi sự ức chế sinh lý bình thường của somatostatin [25].



Sơ đồ 1.1. Sinh bệnh học loét tá tràng do *H. pylori*

**Nguồn: theo Malfertheiner P. và CS (2009) [37]*

- *H. pylori* và hiện tượng dị sản niêm mạc dạ dày ở tá tràng: ngoài ở niêm mạc dạ dày, *H. pylori* chỉ được tìm thấy ở những vùng có dị sản niêm mạc dạ

dày. Hiện tượng này được xem như là một đáp ứng niêm mạc không đặc hiệu do tăng lượng acid ở tá tràng và có liên quan đến tăng tiết acid cực đại. Cùng với hiện tượng dị sản, *H. pylori* phát triển ở tá tràng và có thể gây ra tổn thương niêm mạc tại chỗ, do đó dễ nhạy cảm với sự tấn công của acid. Hiện tượng dị sản ở bệnh nhân loét tá tràng thường kèm theo viêm tá tràng mạn tính [25].

1.1.4. Điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

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

- Mục tiêu điều trị tiệt trừ *H. pylori*: hiệu quả của một phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* được đánh giá theo 2 mục tiêu điều trị: theo thiết kế nghiên cứu (PP: per protocol) đạt tỷ lệ ≥ 90% và theo ý định điều trị (ITT: intention to treat) đạt tỷ lệ ≥ 80% [38]. Theo Graham D.Y. và CS (2007), hiệu quả của một phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo PP và theo ITT được đánh giá theo điểm từ A đến F (Bảng 1.1) [39].

Bảng 1.1. Thang điểm đánh giá hiệu quả của một phác đồ điều trị *H. pylori*

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

**Nguồn: Theo Graham D.Y. và CS (2008) [39]*

- Nguyên tắc điều trị tiệt trừ *H. pylori*: theo hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015, nguyên tắc điều trị *H. pylori*: cần bắt buộc làm xét nghiệm *H. pylori* trước. Sử dụng kháng sinh đường uống, không dùng kháng sinh đường tiêm. Phải điều trị phối hợp thuốc giảm tiết acid với ít nhất hai loại kháng sinh. Không dùng một loại kháng sinh đơn thuần [40].

- Chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo khuyến cáo của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2013 về chẩn đoán và điều trị *H. pylori*, chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* trong các trường hợp sau:

+ Loét dạ dày-tá tràng, u MALT (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue), 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 được thầy thuốc thảo luận và tư vấn kỹ).

+ Rối loạn tiêu hóa không do loét.

+ Nhằm làm giảm nguy cơ loét và xuất huyết tiêu hóa do loét ở bệnh nhân bắt đầu điều trị với 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.

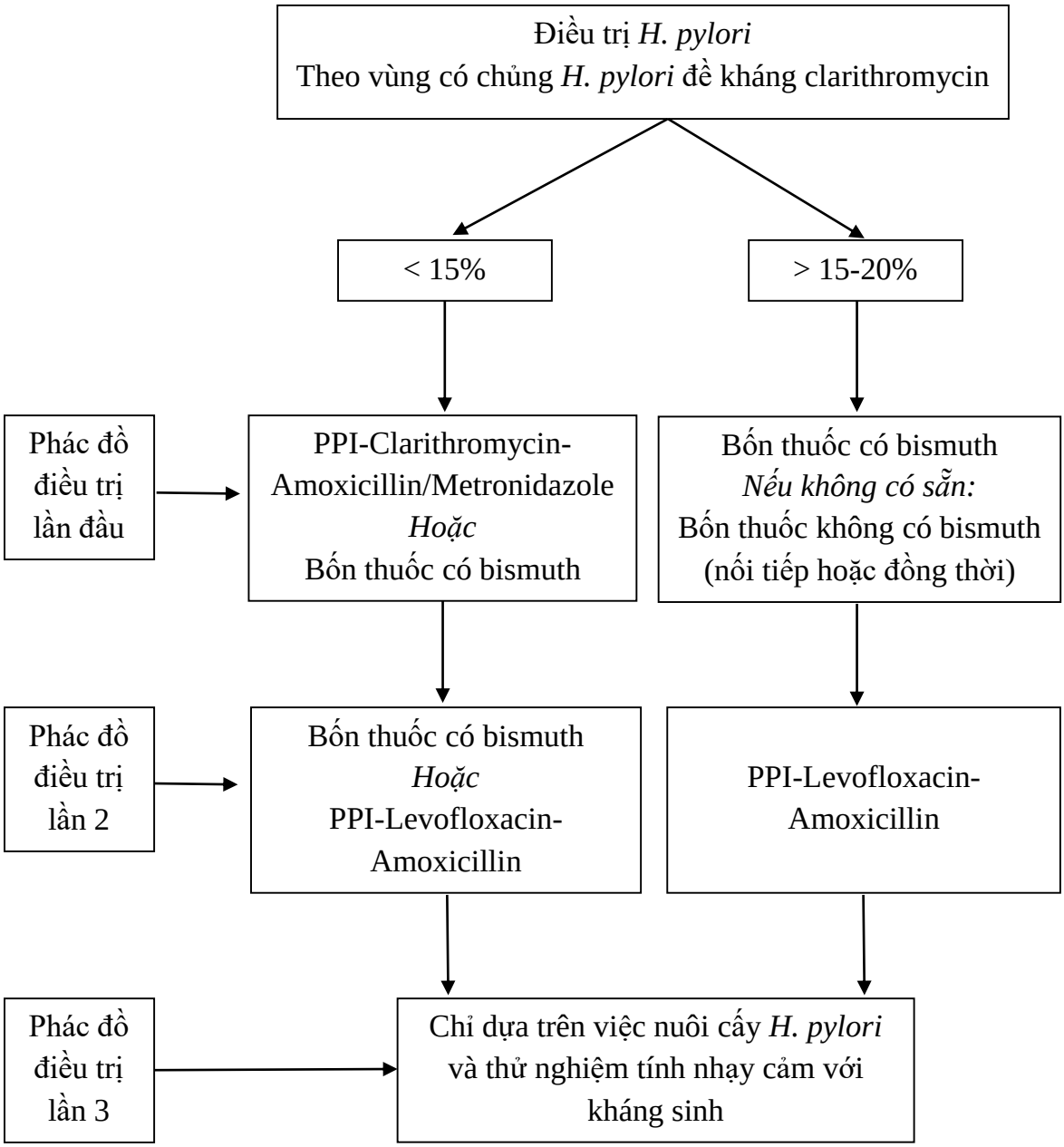
+ Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản cần điều trị với PPI lâu dài.

+ Thiếu máu thiếu sắt không giải thích được hoặc xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn [19].

1.1.4.2. Hướng dẫn điều trị Helicobacter pylori

- Trên thế giới, theo khuyến cáo đồng thuận Maastricht IV năm 2012: lựa chọn phác đồ điều trị *H. pylori* theo vùng có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin. Ở vùng có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin < 15%, sử dụng phác đồ lần đầu là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, clarithromycin, amoxicillin hoặc metronidazole) hoặc phác đồ 4 thuốc có bismuth; điều trị sau thất bại lần đầu là phác đồ 4 thuốc có bismuth nếu trước đó chưa dùng hoặc phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, levofloxacin, amoxicillin). Ở vùng có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin > 15-20%, sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth, nếu không có bismuth thì sử dụng phác đồ 4 thuốc không có bismuth, phác đồ nối tiếp hoặc đồng thời; phác đồ điều trị lần 2 là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, levofloxacin,

amoxicillin). Phác đồ điều trị lần 3 dựa trên việc nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori* và làm kháng sinh đồ [17].



Sơ đồ 1.2. Hướng dẫn điều trị *H. pylori* theo đồng thuận Maastricht IV

**Nguồn: Theo Malfertheiner P. và CS (2012)[17]*

- Ở Việt Nam, theo hướng dẫn của Bộ y tế Việt Nam năm 2015:

+ Phác đồ lựa chọn đầu tiên điều trị *H. pylori*:

Ở vùng có chủng *H. pylori* kháng clarithromycin < 20%: phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI và 2 trong 3 kháng sinh amoxicillin, clarithromycin, metronidazole).

Ở vùng có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin > 20%:

Phác đồ 4 thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth, metronidazole, tetracyclin).

Nếu không có bismuth có thể dùng phác đồ nối tiếp (thuốc PPI, amoxicillin trong 5-7 ngày; tiếp theo thuốc PPI, clarithromycin, metronidazole hoặc tinidazole trong 5-7 ngày) hoặc phác đồ 3 kháng sinh (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole).

+ Phác đồ điều trị lần 2: thuốc PPI, levofloxacin, amoxicillin.

+ Phác đồ điều trị lần 3: cần nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori* và làm kháng sinh đồ [40].

- Đánh giá hiệu quả điều trị *H. pylori* dựa vào kết quả xét nghiệm *H. pylori* sau điều trị: theo khuyến cáo của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2013, xét nghiệm đánh kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* [19]:

+ Cần làm xét nghiệm kiểm tra hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* cho tất cả bệnh nhân đã được điều trị tiệt trừ trước đó, dù là với các thuốc chính gốc hay không chính gốc.

+ Không nên chỉ định xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán để kiểm tra hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* do xét nghiệm vẫn còn dương tính một thời gian dài sau khi đã tiệt trừ thành công.

+ Nên thực hiện nội soi trong trường hợp cần đánh giá lại tổn thương trên nội soi hoặc giải phẫu bệnh: loét dạ dày, loét tá tràng, viêm dạ dày mạn teo, dị sản ruột ở dạ dày, loạn sản ở dạ dày.

+ Xét nghiệm hơi thở (C^{13} và C^{14}) có thể dùng để kiểm tra hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* khi bệnh nhân không có chỉ định kiểm tra lại bằng nội soi dạ dày.

- Điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 3 hay 4 thuốc lần đầu thất bại (xét nghiệm *H. pylori* (+)): điều trị *H. pylori* lần 2 theo khuyến cáo của đồng thuận Maastricht IV năm 2012, Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2013, theo hướng dẫn của Bộ y tế Việt Nam năm 2015 [17], [19], [40].

1.1.4.3. Các phác đồ điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

Trong những năm đầu 1990, một số nghiên cứu điều trị bệnh loét dạ dày-tá tràng với các phác đồ 3 thuốc (omeprazole, amoxicillin, metronidazole), hoặc (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin) trong 7-14 ngày cho thấy tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* có thể đạt trên 90%. Tuy nhiên gần đây, tỷ lệ tiệt trừ thành công có xu hướng giảm dưới 80% [19]. Do vậy, hiện nay có nhiều khuyến cáo hướng dẫn điều trị nhiễm *H. pylori* trên thế giới sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth như:

- Điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở khu vực Châu Âu: theo khuyến cáo của đồng thuận Maastricht III năm 2007, phác đồ điều trị *H. pylori* lần đầu là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin hoặc metronidazole) ở vùng có đề kháng clarithromycin < 15-20%, phác đồ điều trị lần 2 là phác đồ 4 thuốc có bismuth [3]. Theo khuyến cáo đồng thuận Maastricht V năm 2016: trong vùng có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin cao (> 15%) và đề kháng metronidazole thấp, sử dụng phác đồ lần đầu là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, amoxicillin, metronidazole). Ở vùng có có chủng *H. pylori* đề kháng clarithromycin và metronidazole cao (> 15%), sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth [41]. Theo hướng dẫn điều trị *H. pylori* của Ý năm 2015, phác đồ điều trị *H. pylori* lần đầu là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, clarithromycin, amoxicillin hoặc metronidazole hoặc tinidazole) trong 14 ngày, hoặc phác đồ nối tiếp (thuốc PPI, amoxicillin 5 ngày, tiếp theo thuốc PPI, clarithromycin, metronidazole hoặc tinidazole 5 ngày). Phác đồ điều trị lần 2 là phác đồ 4 thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole) trong 7-14 ngày, hoặc phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, levofloxacin, amoxicillin) trong 10 ngày [42].

- Điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở khu vực Châu Mỹ: theo ACG (American College of Gastroenterology) của Mỹ năm 2017, phác đồ điều trị *H. pylori* lần đầu là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, clarithromycin, amoxicillin hoặc metronidazole) trong 14 ngày, phác đồ 4 thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth,

tetracycline, metronidazole) trong 10-14 ngày [43]. Theo đồng thuận Toronto ở Canada năm 2016, phác đồ điều trị *H. pylori* lần đầu là phác đồ 4 thuốc không có bismuth (thuốc PPI, amoxicillin, metronidazole, clarithromycin) hoặc phác đồ bốn thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole hoặc tinidazole) trong 14 ngày [44].

- Điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở khu vực Châu Á-Thái Bình Dương: theo khuyến cáo của hội tiêu hóa châu Á-Thái Bình Dương năm 2009, phác đồ sử dụng lần đầu điều trị tiệt trừ *H. pylori* là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin) trong 7 ngày. Phác đồ cứu vãn điều trị tiệt trừ *H. pylori* bao gồm: phác đồ chuẩn 3 thuốc nếu chưa được sử dụng trước đây, phác đồ 4 thuốc có bismuth, phác đồ 3 thuốc có levofloxacin, phác đồ 3 thuốc có rifabutin [45]. Hướng dẫn điều trị *H. pylori* ở Nhật năm 2009, sử dụng phác đồ lần đầu là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, clarithromicin, amoxicillin) trong 7 ngày, khi thất bại sử dụng phác đồ lần 2 là phác đồ (thuốc PPI, amoxicillin, metronidazole) [46]. Theo hướng dẫn điều trị *H. pylori* ở Trung Quốc năm 2018: phác đồ 4 thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth, 2 loại kháng sinh) được khuyến cáo là liệu pháp chính trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* [47]. Cập nhật các phác đồ điều trị *H. pylori* ở Úc năm 2014, phác đồ điều trị *H. pylori* lần đầu là 3 thuốc (thuốc PPI, clarithromycin, amoxicillin) trong 7 ngày; phác đồ 4 thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole) trong 7-14 ngày sử dụng không phổ biến [48].

- Điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở Việt Nam: theo khuyến cáo của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2013, phác đồ điều trị *H. pylori* lần đầu tiên là phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin; hoặc thuốc PPI, metronidazole, clarithromycin; hoặc thuốc PPI, amoxicillin, metronidazole) trong 7-14 ngày. Ở miền Trung và miền Bắc điều trị bằng phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin). Ở miền Nam không nên dùng phác đồ 3 thuốc (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin) vì kém hiệu quả. Nên dùng

phác đồ nối tiếp (thuốc PPI, amoxicillin trong 5 ngày đầu; sau đó PPI, amoxicillin, tinidazole trong 5 ngày tiếp theo); có thể dùng lần đầu tiên phác đồ 4 thuốc có bismuth (thuốc PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole (hoặc tinidazole) trong 7-14 ngày, hoặc phác đồ 4 thuốc không có bismuth (thuốc PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole (hoặc tinidazole) trong 10 ngày [19].

1.1.4.3. Điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth

Phác đồ 4 thuốc có bismuth bao gồm thuốc PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole hoặc tinidazole [19]. Có nhiều loại thuốc PPI khác nhau, trong nghiên cứu của chúng tôi chọn thuốc PPI là rabeprazole, bismuth là colloidal bismuth subcitrat, kháng sinh là tetracycline và tinidazole gọi tắt là phác đồ RBTT.

- Thuốc PPI: hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng phụ thuộc vào liều và pH dịch vị, có thể đạt 70-80%. Trong máu, 95% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa gần hoàn toàn ở gan. Thời gian bán thải là 30-90 phút, thải qua thận 80%. Vì thuốc ức chế không hồi phục bơm H^+/K^+-ATPase (bơm proton) nên hiệu quả điều trị kéo dài từ 24-48 giờ. Các thuốc PPI đều chứa nhóm sulfinyl, tan trong lipid, không có hoạt tính trong dạ dày. Thuốc từ máu đến tế bào thành, khuếch tán vào các ống tiết gắn với ion H^+ để trở thành sulfenic acid, rồi thành sulfenamid. Sulfenamid gắn với nhóm SH của bơm H^+/K^+-ATPase theo đường nối cộng hóa trị, do đó ức chế không hồi phục enzyme này và làm giảm tiết acid. Tác dụng phụ của thuốc có thể gặp như buồn nôn, nhức đầu, táo bón [49].

- Thuốc bismuth: các muối bismuth được dùng dưới dạng keo subsalicylate, subcitrat. Thuốc bismuth được hấp thu qua đường uống chỉ khoảng 1% vì ít tan trong nước. Bismuth không có tác dụng kháng acid, có tác dụng bảo vệ tế bào niêm mạc dạ dày do làm tăng tiết dịch nhầy và HCO_3^-, ức chế hoạt tính của pepsin. Thuốc tích lũy tại ổ loét, ở môi trường acid, dạng keo

bismuth tạo chelat với protein làm thành hàng rào bảo vệ chống sự tấn công của acid và pepsin. Ngoài ra thuốc còn có tác dụng diệt vi khuẩn *H. pylori*. Tác dụng phụ làm đen miệng, đen phân do bismuth phản ứng với H_2S của vi khuẩn tạo thành bismuth sulfide [49].

- Thuốc tetracycline: là kháng sinh có 4 vòng, 6 cạnh, lấy từ *Streptomycines aureofaciens* hoặc bán tổng hợp, ít tan trong nước, tan trong base hoặc acid. Thuốc tetracycline hấp thu qua đường tiêu hóa 60-70%, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2-4 giờ. Trong máu, thuốc gắn vào protein huyết tương đến 50%. Thuốc thải trừ qua gan (có chu kỳ gan-ruột) và thận phần lớn dưới dạng còn hoạt tính, thời gian bán thải là 8 giờ. Tetracycline là kháng sinh kìm khuẩn, có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong các kháng sinh hiện có. Tác dụng kìm khuẩn là do gắn lên các tiểu phần 30S của ribosom vi khuẩn, ngăn cản tRNA chuyển acid amin vào chuỗi polypeptide. Tác dụng trên cầu khuẩn Gram (+) và Gram (-), trực khuẩn Gram (+) và Gram (-), xoắn khuẩn. Tác dụng phụ gây rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy; dị ứng; vàng răng ở trẻ em; suy gan, suy thận [49].

- Thuốc tinidazole: là kháng sinh thuộc nhóm 5-nitro-imidazole, là dẫn xuất tổng hợp, ít tan trong nước, không ion hóa ở pH sinh lý. Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, ít gắn vào protein huyết tương, thấm được vào mọi mô, thời gian bán hủy từ 9-14 giờ. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính. Thuốc tinidazole có tác dụng chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí và cả các tế bào trong tình trạng thiếu oxy. Trong các vi khuẩn này, nhóm nitro của thuốc bị khử bởi các protein vận chuyển electron đặc biệt của vi khuẩn, tạo ra các sản phẩm độc, diệt được vi khuẩn, làm thay đổi cấu trúc DNA của vi khuẩn. Phổ kháng khuẩn: mọi cầu khuẩn kỵ khí, trực khuẩn kỵ khí Gram (-) và trực khuẩn kỵ khí Gram (+) tạo được bào tử. Tác dụng phụ như buồn nôn, sần da, rối loạn thần kinh, giảm bạch cầu, hạ huyết áp [49].

Thời gian điều trị nhiễm *H. pylori* sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth đa số được khuyến cáo là 14 ngày, là phác đồ đầu tiên đạt được tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* luôn cao [50].

1.1.4.4. Hiệu quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth

Các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới cho thấy điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth có hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* cao hơn phác đồ 3 thuốc.

- Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Bùi Chí Nam và CS (2016), điều trị *H. pylori* lần đầu ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày-tá tràng bằng phác đồ PBTM (patoprazole, bismuth, tetracycline, metronidazole) trong 14 ngày có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* là 88,56% cao hơn phác đồ PAC (pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin) trong 10 ngày là 34,5% [16]. Theo nghiên cứu của Trần Thiện Trung và CS (2009), điều trị *H. pylori* lần 2 bằng phác đồ EBTM (esomeprazole, bismuth, tetracycline, metronidazole) trong 14 ngày có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* là 93,3% cao hơn phác đồ EAL (esomeprazole, amoxicillin, levofloxacin) trong 10 ngày là 57,9% [51].

- Ở Thổ Nhĩ Kỳ, theo nghiên cứu của Onal K.I. và CS (2013), tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori ở* bệnh nhân khó tiêu không do loét và loét dạ dày-tá tràng bằng phác đồ LBTM (lansoprazole, bismuth, tetracycline, metronidazole) trong 14 ngày là 92% cao hơn phác đồ LAC (lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin) trong 14 ngày là 50% [15].

1.1.4.5. Tác dụng phụ của phác đồ bốn thuốc có bismuth

- Một số nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc có bismuth trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Theo nghiên cứu của Sapmaz F. và CS (2015) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTM trong 14 ngày. Bệnh nhân có các triệu chứng tác dụng phụ như: buồn nôn chiếm 14,3%, khó tiêu chiếm 24,5%, viêm ngứa chiếm 2,0%, táo bón chiếm 2.0%, tiêu chảy chiếm

11,2%, phân màu đen chiếm 12,2%, đau đầu chiếm 11,2% và đau bụng chiếm 8,2%. Không có tác dụng nghiêm trọng khiến bệnh nhân phải ngưng thuốc [52]. Theo nghiên cứu của Kefele A. và CS (2016) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTM trong 10 ngày. Bệnh nhân có triệu chứng tác dụng phụ chiếm 41,5%, chủ yếu các tác dụng phụ là nhẹ như: đắng miệng, đau đầu, tiêu chảy, chướng bụng, chóng mặt, táo bón, buồn nôn… và bệnh nhân hoàn thành phác đồ điều trị *H. pylori* [53].

- Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Trần Văn Huy và CS (2016) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTM, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 37,9%, mệt mỏi chiếm 28,4%, đau đầu 15,8%, buồn nôn, nôn chiếm 8,4%, tiêu chảy chiếm 2,1%, chán ăn chiếm 18,9%, đau bụng chiếm 3,2%, táo bón chiếm 5,3%, và khô miệng chiếm 8,4%. Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, biến mất sau khi ngưng điều trị, không có bệnh nhân bỏ điều trị do tác dụng phụ của thuốc [54]. Theo nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2018) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc RBTM, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 80,5%, thường gặp là mệt mỏi chiếm 62,8%, chán ăn 34,7%, thay đổi vị giác hay khô miệng chiếm 14,3%, buồn nôn, nôn chiếm 14,3%, chóng mặt, đau đầu chiếm 18,9%, tiêu chảy 6,6%, mất ngủ 12,2% và các triệu chứng khác như ngứa, đầy hơi, đau bụng chiếm 11,2%. Tuy nhiên, không có tác dụng nghiêm trọng khiến bệnh nhân phải ngưng thuốc [55].

Qua các nghiên cứu trên cho thấy tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc có bismuth thường gặp là nhẹ, không nghiêm trọng, biến mất sau khi ngưng điều trị và tác dụng phụ không khiến bệnh nhân phải ngưng thuốc.

1.1.4.6. Điều trị bổ trợ tiệt trừ Helicobacter pylori

- Probiotics: các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng chỉ riêng các probiotics như *Lactobacillus reuteri* và *Lactobacillus gasseri* cùng với thuốc PPI có tác dụng tiệt trừ *H. pylori* cao ở người nhiễm *H. pylori* và nó được đề xuất là phương pháp probiotic điều trị cho bệnh nhân nhiễm *H. pylori* trong các

phác đồ điều trị trong tương lai. Liên quan đến quy trình điều trị bằng probiotic, không nên sử dụng probiotic như một phương pháp điều trị đơn lẻ để điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Tuy nhiên, việc sử dụng men vi sinh như một chất bổ sung trong phác đồ điều trị sẽ làm tăng tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* và giảm tác dụng phụ của thuốc kháng sinh [56].

- Bovine lactoferrin: là một glycoprotein liên kết với sắt, là một chất chống oxy hóa không phải enzym được tìm thấy trong sữa lên men và trong sữa non; có tác dụng chống vi khuẩn Gram (-) trong đó có *H. pylori*. Việc bổ sung lactoferrin trong phác đồ điều *H. pylori* làm tăng tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* [57].

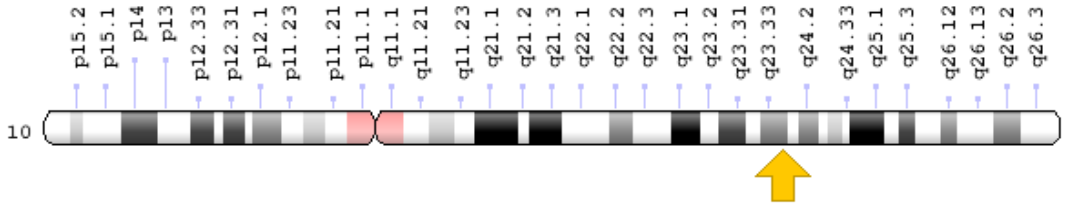
1.2. Đa hình gen *CYP2C19*

1.2.1. Đại cương về gen CYP2C19

- Cytochromes P450 (CYP450) là nguồn biến đổi chủ yếu trong dược động học và đáp ứng của thuốc. Trong số các Cytochromes P450 ở người chỉ có một số enzyme thuộc họ CYP1, 2 và 3 chịu trách nhiệm về biến đổi sinh học của hầu hết các chất ngoại lai, bao gồm 70-80% các loại thuốc được sử dụng trong lâm sàng [58]. Enzyme Cytochrom P450 rất cần thiết cho quá trình chuyển hóa của nhiều loại thuốc. Mặc dù nhóm này có hơn 50 enzyme, nhưng 90% thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi 6 enzyme là CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 và CYP3A5. Sự biến đổi di truyền (đa hình) trong các enzyme này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của bệnh nhân với các nhóm thuốc thường được kê đơn, bao gồm thuốc chẹn beta và thuốc chống trầm cảm [59].

- Gen *CYP2C19* là cytochrome P450, gia đình 2, phân họ C, polypeptide 19 (*CYP2C19*: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19), nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 10 ở vị trí 23.33 (10q23.33); chứa 92.867 đôi bazơ, vị trí phân tử bắt đầu từ cặp bazơ 94,762,681 đến cặp bazơ 94,855,547. Gen *CYP2C19* mã hóa tổng hợp phân tử protein chứa 490 acid amin, trọng lượng phân tử 55.931 Da [60].

- Gen *CYP2C19* có 9 exon và có tính đa hình cao, với hơn 25 biến thể (*) allele hiện nay đã được xác định bởi ủy ban danh pháp allele Cytochrom P450 [61].



Hình 1.1. Gen *CYP2C19* trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 10

**Nguồn: Gene Cards [60]*

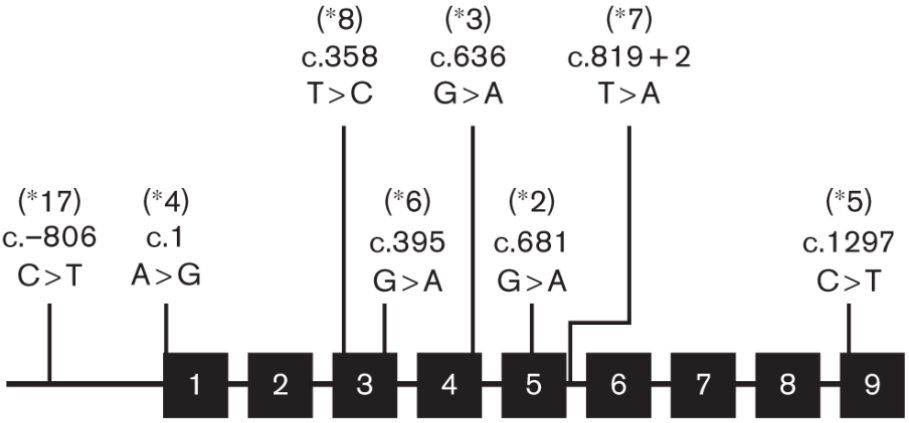
Các biến thể thường gặp của gen *CYP2C19* mã hóa enzyme giảm hoạt động hoặc mất chức năng như:

+ Allele *CYP2C19**2: vị trí đa hình rs4244285 (c.681G> A; p.P227P) - rs4244285 (c.681G> A) là đa hình xác định của allele *CYP2C19**2 (trước đây gọi là *CYP2C19*m1), do sự chuyển đổi nucleotide G > A trong exon 5, tạo ra một vị trí mối nối bất thường. Sự thay đổi này làm thay đổi khung đọc mRNA, dẫn đến protein bị cắt ngắn, không có chức năng. Allele *CYP2C19**2 là alelle mất chức năng phổ biến nhất, với tần số allele khoảng 12% ở người da trắng, 15% ở người Mỹ gốc Phi và 29-35% ở người châu Á.

+ Allele *CYP2C19**3: vị trí đa hình rs4986893 (c.636G> A; p.W212X) - rs4986893 (c.636G> A) là đa hình xác định của alelle *CYP2C19**3 (trước đây gọi là *CYP2C19*m2), do sự chuyển đổi nucleotide G> A trong exon 4, dẫn đến một codon (tổ hợp của 3 trong 4 nucleotide của RNA được sao chép từ DNA) kết thúc sớm ở acid amin 212. Tần số allele *CYP2C19**3 trong hầu hết các quần thể đều dưới 1%; tuy nhiên, nó phổ biến hơn ở người châu Á (2-9%) [61].

+ Các biến thể hiếm gặp của gen *CYP2C19* mã hóa enzyme giảm hoạt động hoặc chưa biết: các allele *CYP2C19* ít gặp hơn liên quan đến hoạt động của enzyme bị giảm hoặc mất chức năng là *CYP2C19**4 (rs28399504), *5 (rs56337013), *6 (rs72552267), *7 (rs72558186) và *8 (rs41291556). Những biến thể này thường có tần số allele nhỏ hơn 1% [61].

+ Các biến thể gen *CYP2C19* mã hóa enzyme tăng hoạt động: vị trí đa hình rs2248560 (c.806C> T) là đa hình xác định của allele *CYP2C19**17 do sự chuyển đổi nucleotide C> T trong bộ khởi động, tạo ra một vị trí liên kết đồng thuận cho yếu tố phiên mã GATA, dẫn đến tăng biểu hiện và hoạt động của gen *CYP2C19*. Tần số allele *CYP2C19**17 khoảng 21% ở người da trắng, 16% ở người Mỹ gốc Phi và 3% ở người Châu Á [61].



Hình 1.2. Vị trí các biến thể allele *CYP2C19* trên các exon

**Nguồn: theo Scott S.A. và CS (2012) [61]*

- Vai trò của gen *CYP2C19* chuyển hóa các thuốc: các kiểu gen *CYP2C19* được phân thành bốn nhóm kiểu hình, bao gồm kiểu hình chuyển hóa kém (PM: poor metabolizer) có kiểu gen *CYP2C19* (*2/*2, *2/*3, *3/*3), chuyển hóa trung bình (IM: intermediate metabolizer) có kiểu gen *CYP2C19* (*1/*2, *1/*3), chuyển hóa nhanh (EM: extensive metabolizer) có kiểu gen *CYP2C19* (*1/*1) và chuyển hóa rất nhanh (UM: ultrarapid metabolizer có kiểu gen *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17) [61].

1.2.2. Phân bố allele CYP2C19

Phân bố allele *CYP2C19* ở một số quốc gia trên thế giới có sự khác nhau về tỷ lệ giữa các allele.

- Ở các nước Châu Mỹ như Brazile và Mexico, allele *CYP2C19**1 chiếm tỷ lệ cao, các allele còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Ở các nước Châu Âu như Nga, Croatia và Kosovo, các allele *CYP2C19**2 và *3 chiếm tỷ lệ thấp, allele

*CYP2C19**17 chiếm tỷ lệ cao... Ở các nước Châu Á như Nhật và Iran, các allele *CYP2C19**1 và *2 chiếm tỷ lệ cao... Ở các nước trong khu vực Đông nam Á như Malaysia và Thái Lan, allele *CYP2C19**1 chiếm tỷ lệ cao nhất và allele *CYP2C19**3 chiếm tỷ lệ thấp nhất... Sự phân bố tỷ lệ của các allele *CYP2C19* là khác nhau ở các dân tộc trên thế giới. Allele *CYP2C19**1 thường gặp nhất ở các nước trên trên thế giới, ít gặp hơn là allele *CYP2C19**2 và *CYP2C19**17; allele *CYP2C19**3 ít gặp nhất. Trong khi ở người Châu Á tỷ lệ các allele tăng dần từ *CYP2C19**3, đến *CYP2C19**2, *CYP2C19**1, tỷ lệ allele *CYP2C19**1 ít hơn người Châu Âu và tỷ lệ allele *CYP2C19**2 nhiều hơn (Bảng 1.2).

Bảng 1.2. Tần suất allele *CYP2C19* ở một số quốc gia trên thế giới

Nghiên cứu	Allele *CYP2C19* (%)				Quốc gia
	*1	*2	*3	*17	
Cardoso V.J. và CS [62]	61,7	19,3		19,0	Brazile
Favela-Mendoza F.A. và CS [63]	77,1	8,61		14,29	Mexico
Mirzaev B.K. và CS [64]	51,3	14,9	0,5	33,3	Nga
Ganoci L. và CS [65]	61,5	14,8		23,7	Croatia
Krasniqi V. và CS [66]	67,94	13,03		19,01	Kosovo
Ota T. và CS [67]	59,4	29,5	11,1		Nhật
Tabari G.R. và CS [68]	56,43	23,57	20		Iran
Ang Y.G. và CS [69]	80,7	5,7	6,5	4,8	Malaysia
Sukasem C. và CS [70]	63	27	6	4	Thái Lan
Vu P.N. và CS [71]	76	20,5	2,5	1	Việt Nam
Nguyễn T.M. Ngọc và CS [72]	47,5	45	7,5		Việt Nam
Lương Bắc An và CS [73]	50	48	2		Việt Nam

- Ở Việt Nam, tỷ lệ các allele *CYP2C19* có sự khác nhau giữa các đối tượng nghiên cứu, thường gặp nhất là allele *CYP2C19**1, *CYP2C19**2, ít gặp hơn là allele *CYP2C19**3 và ít gặp nhất là allele *CYP2C19**17. Phân bố tỷ lệ

các allele *CYP2C19* ở Việt Nam tương đồng với người dân ở các nước Châu Á và khu vực Đông nam Á, thường gặp là *CYP2C19**1, ít gặp hơn là allele *CYP2C19**2, allele *CYP2C19**3 và *CYP2C19**17 ít gặp nhất. Tỷ lệ allele *CYP2C19**1, *CYP2C19**17 ít hơn và allele *CYP2C19**2 nhiều hơn người Châu Mỹ và Châu Âu (Bảng 1.2).

1.2.3. Phân bố kiểu hình CYP2C19

Bảng 1.3. Tần suất kiểu hình CYP2C19 ở một số quốc gia trên thế giới

Nghiên cứu	Kiểu hình CYP2C19 (%)				Quốc gia
	EM	IM	PM	UM	
Favela-Mendoza F.A. và CS [63]	60,08	13,03		26,89	Mexico
Mirzaev B.K. và CS [64]	21,9	26,4	2,3	49,4	Nga
Ganoci L. và CS [65]	36,03	19,56	2,40	42,01	Croatia
Krasniqi V. và CS [66]	50,0	43,15	6,85		Kosovo
Ota T. và CS [67]	33,9	51,1	15,0		Nhật
Tabari G.R. và CS [68]	37,9	51,4	10,7		Iran
Ang Y.G. và CS [69]	66,1	14,5	9,7	9,7	Malaysia
Sukasem C. và CS [70]	40,72	41,95	13,03	4,30	Thái Lan
Vu P.N. và CS [71]	58	36	4	2	Việt Nam
Lương Bắc An và CS [73]	50	42	8		Việt Nam
Nguyễn T.T. Mậu và CS [74]	40,6	48,5	10,9		Việt Nam
Đỗ Đức Thuần và CS [75]	4,17	55,56	40,29		Việt Nam

- Ở các nước Châu Mỹ như Mexico, kiểu hình CYP2C19 chiếm tỷ lệ cao nhất là kiểu hình chuyển hóa nhanh EM. Ở các nước Châu Âu như Nga, Croatia và Kosovo, kiểu hình CYP2C19 EM chiếm tỷ lệ cao nhất, kiểu hình CYP2C19 UM chiếm tỷ lệ tương đối cao. Ở các nước Châu Á như Nhật và Iran kiểu hình CYP2C19 IM chiếm tỷ lệ cao. Ở các nước trong khu vực Đông Nam Á như Malaysia và Thái Lan, kiểu hình CYP2C19 UM chiếm tỷ lệ thấp. Phân bố tỷ lệ

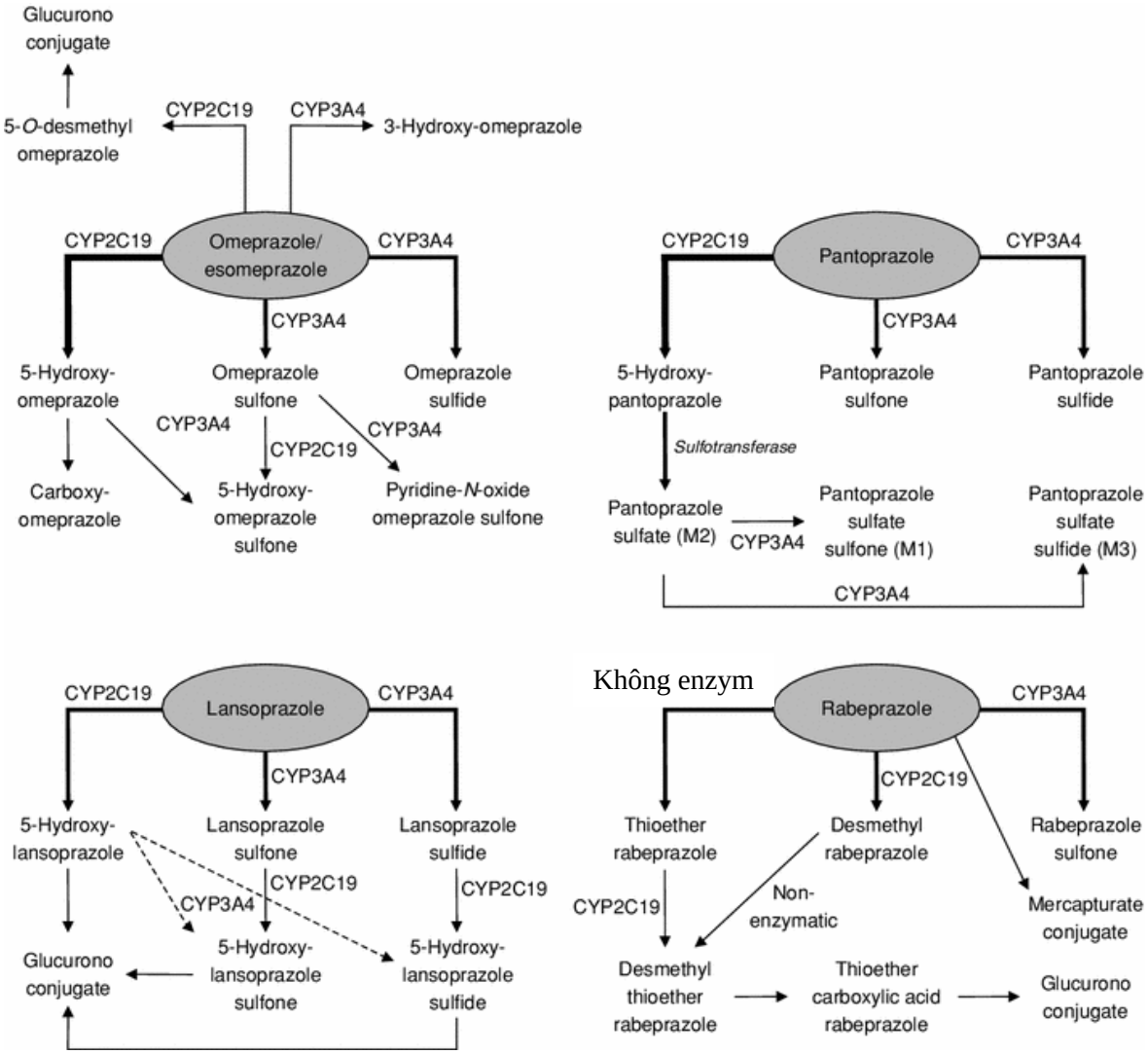
các kiểu hình CYP2C19 của các dân tộc trên thế gới chủ yếu thường gặp là kiểu hình CYP2C19 EM, kế đến là IM và ít gặp hơn ở kiểu hình PM và UM. Ở các nước Châu Âu kiểu hình CYP2C19 UM chiếm tỷ lệ cao (Bảng 1.3).

- Ở Việt Nam tỷ lệ các kiểu hình CYP2C19 có sự khác nhau giữa các đối tượng nghiên cứu, thường gặp nhất là kiểu hình chuyển hóa EM và IM. Phân bố tỷ lệ các kiểu hình CYP2C19 ở người Việt Nam tương đồng với người Châu Á, thường gặp là kiểu hình EM và IM, kiểu hình PM và UM chiếm tỷ lệ thấp (Bảng 1.3).

1.2.4. Gen CYP2C19 và chuyển hóa thuốc

- Các enzyme được gen *CYP2C19* mã hóa góp phần vào sự chuyển hóa một số lượng lớn các loại thuốc sử dụng trong lâm sàng như thuốc chống trầm cảm, benzodiazepine, mephenytoin, thuốc PPI, và thuốc chống kết tập tiểu cầu clopidogrel [61].

- Các thuốc PPI đang được sử dụng trong điều trị hiện nay như omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole và esomeprazole đều chuyển hoá qua enzyme CYP2C19. Mức độ chuyển hoá qua enzyme CYP2C19 nhiều ở các thuốc omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, esomeprazole và ít hơn với rabeprazole [20]. Theo sơ đồ 1.2, các thuốc PPI bao gồm omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, và esomeprazole chuyển hoá chính qua enzyme CYP2C19 và chuyển hóa phụ qua enzyme CYP3A4. Thuốc rabeprazole chủ yếu chuyển hóa qua con đường không enzyme, phần còn lại chuyển hóa qua enzyme CYP2C19 và CYP3A4.



Sơ đồ 1.3. Các con đường trao đổi chất của các thuốc ức chế bơm proton (PPI) và enzyme chuyển hoá Cytcrom P450 (CYP)

**Nguồn: theo Litalien C. và cộng sự (2005) [6]*

- Mặt dù thuốc rabeprazole ít chuyển hóa qua enzyme CYP2C19 ở gan, nhưng theo nghiên cứu của Hoyumpa M.A. và CS (1999) so sánh khả năng dung nạp và dược động học của rabeprazole giữa 13 người tình nguyện khỏe mạnh và 10 bệnh nhân xơ gan trước và sau 24 giờ uống 20mg rabeprazole. Kết quả nhận thấy nồng độ rabeprazole tối đa trong máu ở bệnh nhân xơ gan (635±199 ng/mL) cao hơn 50% so với người tình nguyện (401±246 ng/mL), thời gian bán hủy của thuốc tăng từ 2-3 lần, độ thanh thải của thuốc ở bệnh

nhân xơ gan (201±57 mL/phút) chỉ bằng 38% người tình nguyện (550±260 mL/phút) [76].

- Dược động học của rabeprazole phụ thuộc vào liều lượng thuốc và kiểu gen *CYP2C19*. Nghiên cứu của Hayato S. và CS (2012) trên 24 người tình nguyện khỏe mạnh, uống rabeprazole 5mg, 10mg, 20mg, 40mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày. Đo pH dạ dày và rabeprazole huyết tương vào ngày thứ 5. Kết quả nhận thấy nồng độ rabeprazole tối đa trong máu ở kiểu hình chuyển hóa do gen *CYP2C19* qui định, ở kiểu hình PM hoặc IM cao hơn so với kiểu hình EM. Ở liều rabeprazole 5mg, pH trung bình ở kiểu hình PM hoặc IM cao hơn kiểu hình EM. Ở liều rabeprazole 10mg và 20mg, pH trung bình ở kiểu hình PM cao hơn kiểu hình EM. Ở liều rabeprazole 40mg, pH trung bình ở các kiểu hình chuyển hóa do gen *CYP2C19* qui định không có sự khác biệt [77].

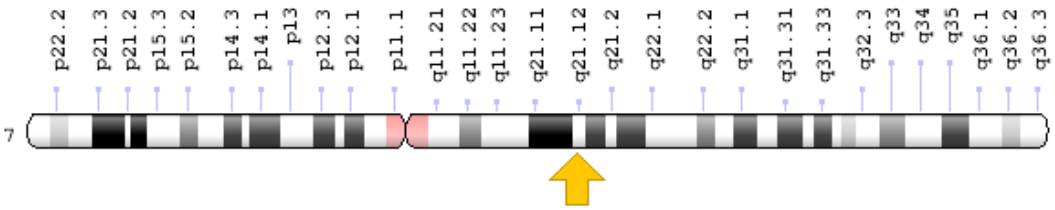
- Kiểu gen *CYP2C19* ảnh hưởng đến pH dạ dày theo thời gian sử dụng thuốc rabeprazole. Nghiên cứu của Kagami T. và CS (2015) ở 38 người tình nguyện khỏe mạnh uống rabeprazole 10mg hai lần mỗi ngày, đo pH dạ dày vào ngày 1, 4 và 7. Ở ngày 1: pH trong dạ dày ở những người có kiểu hình chuyển hoa do gen *CYP2C19* qui định, ở kiểu hình EM là 3.2 thấp hơn ở kiểu hình IM là 4.1 và PM là 5.1. Ngày thứ 4: pH trong dạ dày ngày ở những người có kiểu hình EM là 5.0 thấp hơn ở kiểu hình PM là 6.2. Ngày thứ 7: pH trong dạ dày ở những người có kiểu hình EM là 4.7 thấp hơn ở kiểu hình IM là 6.0 và PM là 6.3 [78].

1.3. Đa hình gen *MDR1* C3435T

1.3.1. Đại cương về gen MDR1 C3435T

- Gen *MDR1* (Multidrug Resistant 1), sau này được gọi là *ABCB1*(ATP-binding cassette, subfamily B member 1), nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 7 ở vị trí 21.12 (7q21.12); có chiều dài khoảng 4,5 kb, gồm 28 exon, chứa 210,307 cặp bazơ, vị trí phân tử bắt đầu từ cặp bazơ 87,503,017 đến cặp

bazơ 87,713,323. Gen *MDR1* mã hóa tổng hợp phân tử protein chứa 1.280 acid amin, trọng lượng phân tử 141,479 Da [79], [80], [81].



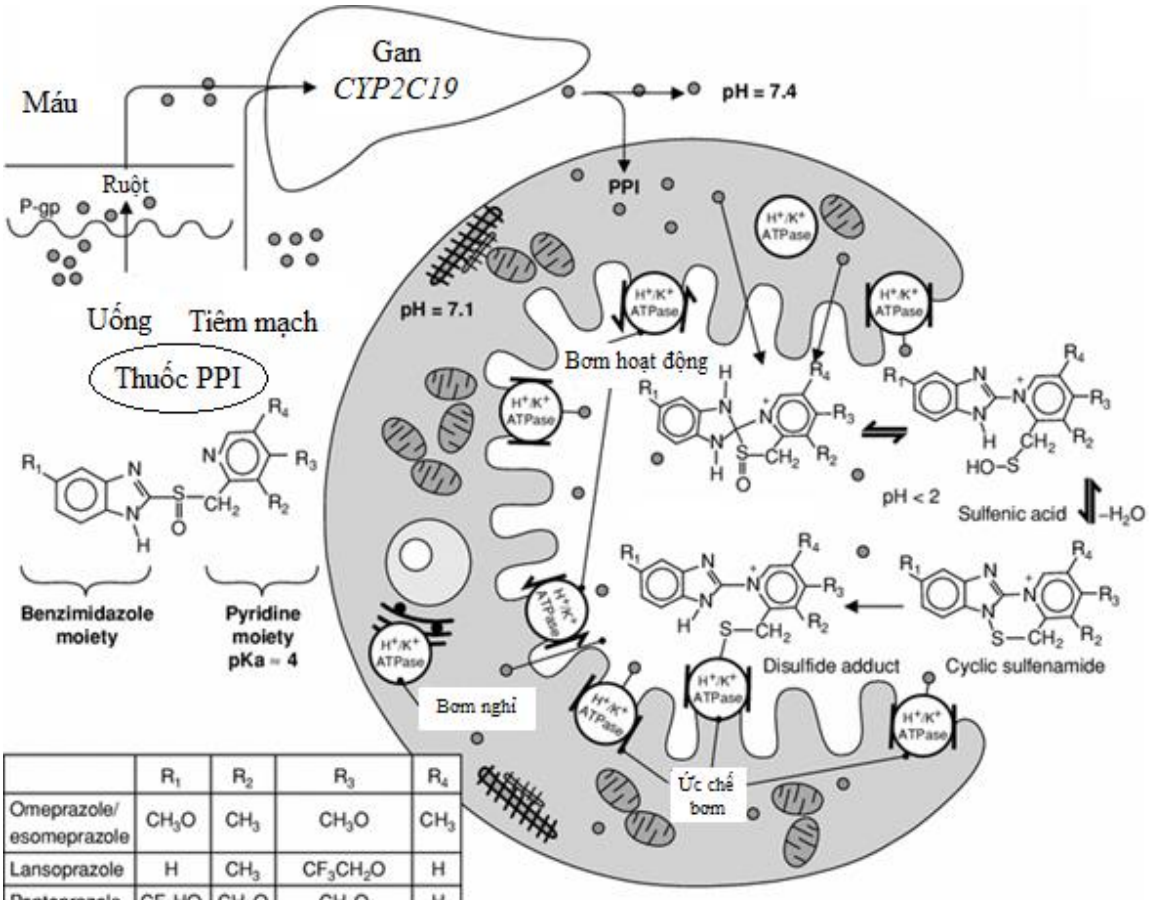
Hình 1.3. Gen *MDR1* trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 7

**Nguồn: theo Gene Cards [79]*

- Gen *MDR1* là gen đa kháng thuốc ở người, mã hóa tổng hợp một loại protein ở màng tế bào là P-glycoprotein, P-glycoprotein có chức năng bài xuất các chất từ bên trong tế bào ra bên ngoài tế bào. Vai trò sinh lý của P-glycoprotein là bảo vệ các tế bào khỏi các chất độc hại hoặc các chất chuyển hóa, P-glycoprotein còn có chức năng trong chuyển hóa steroid. Nhiều loại thuốc là chất nền của gen *MDR1*; do đó mức độ biểu hiện của gen *MDR1* có thể trực tiếp ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của các thuốc đó. Đây là vấn đề có tầm quan trọng trong điều trị ung thư, ở nơi có biểu hiện hoạt động cao của gen *MDR1* làm các tế bào ung thư đáp ứng kém với điều trị bằng các loại thuốc là cơ chất của P-glycoprotein. Ngoài ra, gen *MDR1* còn biểu hiện trên các tế bào ở các cơ quan khác như ruột, hàng rào máu não, gan và thận. Biểu hiện của gen *MDR1* ở các tế bào bình thường cũng có thể ảnh hưởng đến hoạt động và sinh khả dụng của thuốc. Trong ruột, biểu hiện của gen *MDR1* có thể kiểm soát mức độ hấp thu thuốc sau khi uống. Tại các hàng rào máu-não, P-glycoprotein ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc vào não: khi P-glycoprotein tăng hoạt động có thể hạn chế hấp thu đủ lượng thuốc mong muốn vào trong não và khi P-glycoprotein giảm hoạt động có thể dẫn đến tăng tích lũy thuốc bất thường trong não, làm tăng tác dụng không mong muốn và tác dụng phụ của thuốc ở não. Các biểu hiện hoạt động của gen *MDR1* thông qua P-glycoprotein phụ thuộc vào hai thông số: (1) mức độ biểu hiện của gen *MDR1* là kiểm soát số

lượng protein được tổng hợp trong các tế bào và (2) các chức năng của P-glycoprotein được tổng hợp, xác định cơ chất và hiệu quả vận chuyển [5].

- Thuốc PPI sử dụng qua đường uống, đến niêm mạc ruột và được hấp thu vào trong máu bởi enzyme màng tế bào là P-glycoprotein. Theo nghiên cứu của Pauli-Magnus C. và CS (2001) "Tương tác giữa omeprazole, lansoprazole và pantoprazole với P-glycoprotein". Kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc PPI vừa là chất nền và vừa là chất ức chế P-glycoprotein [4]. Qua nghiên cứu trên, có thể giải thích sự tương tác của một số thuốc điều trị trong lâm sàng với thuốc PPI trong cơ thể khi cùng được sử dụng.



	R_1	R_2	R_3	R_4
Omeprazole/ esomeprazole	CH_3O	CH_3	CH_3O	CH_3
Lansoprazole	H	CH_3	CF_3CH_2O	H
Pantoprazole	CF_2HO	CH_3O	CH_3O	H
Rabeprazole	H	CH_3	$CH_3O(CH_2)_3O$	H

Hình 1.4. Cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng của các thuốc ức chế bơm proton (PPI)

**Nguồn: theo Litalien C. và CS (2005) [6]*

- Theo hình 1.4, các thuốc PPI (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole) khi dùng qua đường uống, mức độ hấp thu thuốc qua niêm mạc ruột phụ thuộc vào mức độ biểu hiện và hoạt động của P-glycoprotein trên tế bào niêm mạc ruột, nhưng khi dùng qua đường tiêm thì không bị ảnh hưởng. Khi vào trong máu, thuốc bị chuyển hóa ở gan qua enzyme CYP2C19, phần thuốc không bị chuyển hóa được vận chuyển đến niêm mạc dạ dày gắn với bơm H^+/K^+ ATPase trên màng tế bào thành và ức chế tiết acid.

- Gen *MDR1* bao gồm 28 exon, theo nghiên cứu của Hoffmeyer S. và CS (2000) cho thấy có mối tương quan giữa đa hình ở exon 26 (C3435T) của gen *MDR1* với mức độ biểu hiện và chức năng của gen *MDR1*. Những người có allele T đồng hợp tử được liên kết với mức biểu hiện gen *MDR1* thấp hơn 2 lần so với người có allele C đồng hợp tử. Phù hợp với mối tương quan này, những người có mức biểu hiện P-glycoprotein thấp nhất ở kiểu gen T/T và những người có mức biểu hiện P-glycoprotein cao nhất ở kiểu gen C/C [5].

- Gen *MDR1* C3435T có allele chủng hoang dại (wild-type allele) là allele C, khi xảy ra đột biến, tạo ra allele loại biến thể (variant allele) là allele T. Đa hình đơn nucleotide (SNP: single nucleotide polymorphism) C3435T (rs1045642) của gen *MDR1* xuất hiện là do xảy đột biến làm thay đổi nucleotide cytosine (C) thành thymine (T) [80], [81].

1.3.2. Phân bố allele MDR1 C3435T

Phân bố tỷ lệ các allele *MDR1* C3435T khác nhau ở từng quốc gia và từng dân tộc trên thế giới.

- Phân bố tỷ lệ các allele *MDR1* C3435T ở một số nước Châu Mỹ như Mexico và Peru, thường gặp là allele *MDR1* 3435C chiếm tỷ lệ cao hơn allele *MDR1* 3435T. Ở các nước Châu Âu, Châu Á như Ý và Trung Quốc allele *MDR1* 3435C chiếm tỷ lệ cao hơn allele *MDR1* 3435T và ngược lại ở Serbia, Thái Lan allele *MDR1* 3435T chiếm tỷ lệ cao hơn allele *MDR1* 3435C. Các

nghiên cứu trên cho thấy allele *MDR1* C3435T thường gặp là allele *MDR1* 3435C chiếm tỷ lệ cao hơn allele *MDR1* 3435T (Bảng 1.4).

Bảng 1.4. Tần suất allele *MDR1* C3435T ở một số quốc gia trên thế giới

Nghiên cứu	Allele *MDR1* C3435T		Quốc gia
	3435C (%)	3435T (%)	
Jaramillo-Rangel G. và CS [82]	60	40	Mexico
Ayala V.E. và CS [83]	56,1	43,9	Peru
Manna I. và CS [84]	55,4	44,6	Ý
Mijac D. và CS [85]	43,9	56,1	Serbia
Xiao Z. và CS [86]	60,5	39,5	Trung Quốc
Phuthong S. và CS [87]	44	56	Thái Lan
Lee S.S. và CS [88]	63,4	36,6	Việt Nam
Veiga M.I. và CS [89]	59,7	40,3	Việt Nam

- Ở Việt Nam allele *MDR1* C3435T thường gặp là allele *MDR1* 3435C chiếm tỷ lệ cao hơn allele *MDR1* 3435T. Phân bố tỷ lệ các allele *MDR1* C3435T ở Việt Nam tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới (Bảng 1.4).

1.3.3. Phân bố kiểu gen MDR1 C3435T

Phân bố tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T khác nhau ở từng quốc gia và từng dân tộc trên thế giới.

- Phân bố tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T ở một số nước Châu Mỹ như Mexico và Peru: thường gặp là kiểu gen *MDR1* 3435C/T chiếm tỷ lệ cao hơn *MDR1* 3435C/C và *MDR1* 3435T/T. Ở các nước Châu Âu như Ý, Serbia và Thổ Nhĩ Kỳ: thường gặp là kiểu gen *MDR1* 3435C/T, kiểu gen *MDR1* 3435T/T chiếm tỷ lệ thấp nhất. Ở các nước Châu Á như Trung Quốc và Singapore: kiểu gen *MDR1* 3435C/T chiếm tỷ lệ cao hơn *MDR1* 3435C/C và *MDR1* 3435T/T. Tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T ở các nước trên thế giới cao nhất là *MDR1* 3435C/T, kế đến là *MDR1* 3435C/C và thấp nhất là *MDR1* 3435T/T (Bảng 1.5).

Bảng 1.5. Tần suất kiểu gen *MDR1* C3435T ở một số quốc gia trên thế giới

Nghiên cứu	Kiểu gen *MDR1* C3435T			Quốc gia
	C/C (%)	C/T (%)	T/T(%)	
Jaramillo-Rangel G. và CS [82]	32,8	54,2	13,0	Mexico
Ayala V.E. và CS [83]	33,7	44,7	21,5	Peru
Manna I. và CS [84]	27,4	56,0	16,6	Ý
Mijac D. và CS [85]	30,8	50,5	18,7	Serbia
Akoz A. và CS [90]	40	50	10	Thổ Nhĩ Kỳ
Xiao Z. và CS [86]	35,7	49,6	14,7	Trung Quốc
Yau P.W. và CS [91]	26,9	53,8	19,2	Singapore
Lee S.S. và CS [88]	45,1	36,6	18,3	Việt Nam
Veiga M.I. và CS [89]	31,9	55,6	12,5	Việt Nam

- Ở Việt Nam có sự khác nhau về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T giữa các nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Lee S.S. và CS ở người Việt Nam, kiểu gen *MDR1* 3435C/C chiếm tỷ lệ cao nhất và cao hơn các nghiên cứu trên thế giới. Tuy nhiên, kiểu gen *MDR1* 3435T/T có tỷ lệ thấp nhất và tương đồng với các nghiên cứu trên (Bảng 1.5).

1.4. Tình hình nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19, MDR1* C3435T với kết quả điều trị *Helicobacter pylori* trên thế giới và Việt Nam

1.4.1. Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19, MDR1 C3435T với kết quả điều trị Helicobacter pylori trên thế giới

1.4.1.1. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với kết quả điều trị Helicobacter pylori

- Kết quả điều trị loét dạ dày tá tràng và trào ngược dạ dày thực quản chịu sự chi phối của kiểu gen *CYP2C19*. Kết quả lành ổ loét ở dạ dày tá tràng và viêm thực quản do trào ngược với cùng một liều thuốc PPI sẽ cao hơn ở người có kiểu hình CYP2C19 là PM, IM và cũng thể hiện khá rõ trong kết quả

điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Thuốc PPI được xem là một thuốc cơ bản trong các phác đồ điều trị *H. pylori*, vai trò của thuốc PPI trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* là để tăng tính ổn định và khả dụng sinh học của kháng sinh trong dạ dày bằng cách nâng cao pH trong dạ dày đến mức trung tính, làm kháng sinh không bị phá hủy. Đây là lý do quan trọng nhất trong việc lựa chọn thuốc PPI trong các phác đồ để điều trị tiệt trừ *H. pylori*. pH cao tạo môi trường thuận lợi để *H. pylori* nhân lên và đây là thời điểm mà vi khuẩn trở nên nhạy hơn với kháng sinh. pH cao cũng giúp cho nồng độ kháng sinh trong dạ dày tăng cao, giúp thuốc thấm tốt hơn qua lớp chất nhầy để diệt *H. pylori*. Bản thân các thuốc PPI cũng có tác dụng làm ức chế sự phát triển của *H. pylori* [92].

- Các thuốc PPI làm giảm tiết acid dạ dày, làm cho pH của dạ dày tăng lên. Ở những người có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa nhanh, thuốc PPI sẽ giảm tác dụng và làm tăng pH trong dạ dày ít hơn hơn so với những người có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa kém và chuyển hóa trung bình. Theo nghiên cứu của Sahara S. và CS (2013) trên 40 người tình nguyện, không nhiễm *H. pylori*, uống thuốc PPI (omeprazole 20 mg, esomeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg và rabeprazole 10 mg hai lần mỗi ngày), ở ngày thứ 7, đo pH trung bình trong dạ dày trong 24 giờ. Ở người dùng esomeprazole, pH trung bình 24 giờ ở kiểu hình CYP2C19 PM là 6.2 cao hơn đáng kể so với kiểu hình RM là 5.4 hoặc IM là 5.6. Ở người dùng omeprazole, pH trung bình 24 giờ có sự khác biệt giữa 3 nhóm kiểu hình CYP2C19: RM là 5.0, IM là 5.7 và PM là 6.6. Ở người dùng lasoprazole, pH trung bình 24 giờ có sự khác biệt giữa 3 nhóm kiểu hình CYP2C19: RM là 4.7, IM là 5.4 và PM là 6.4. Đối với rabeprazole, pH trung bình và phần trăm thời gian của pH>4 ở kiểu hình CYP2C19 PM cao hơn kiểu hình RM [93].

- Theo nghiên cứu của Lin Y.A. và CS (2017) trên 80 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có nhiễm *H. pylori* được điều trị bằng phác đồ OAL (omeprazole, amoxicillin, levofoxacin) trong 10 ngày, tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành

công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 60,7% thấp hơn kiểu hình IM là 84,2% và PM là 100% [94]. Theo nghiên cứu của Furuta T. và CS (2007) trên 313 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* được điều trị bằng phác đồ LAC trong 7 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 IM là 79% và PM là 89% cao hơn kiểu hình EM là 66% [9]. Theo nghiên cứu của Kang M.J. và CS (2008) điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở 327 bệnh nhân viêm dạ dày mạn, loét dạ dày, loét tá tràng, loạn sản hoặc ung thư bằng phác đồ PAC hoặc phác đồ EAC (esomeprazole, amoxicillin, clarithromycin) trong 7 ngày. Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 PM là 97,4% cao hơn kiểu hình EM+IM là 83,3% [95]. Theo nghiên cứu của Saito Y. và CS (2017) trên 80 bệnh nhân viêm dạ dày có nhiễm *H. pylori* được điều trị bằng phác đồ EAC trong 7 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 52,2% thấp hơn kiểu hình IM là 72,1% và PM là 84,6% [96]. Theo nghiên cứu của Kuo C.H. và CS (2010) điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở 190 bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng bằng phác đồ EBTM và phác đồ RBTM (rabeprazole, bismuth, tetracycline, metronidazole) trong 7 ngày. Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 68,3% thấp hơn kiểu hình IM+PM là 87,4% [12]. Theo nghiên cứu của Omerci A. và CS (2016) điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở 96 bệnh nhân khó tiêu không do loét bằng phác đồ RAC (rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin) trong 7 ngày. Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 60% thấp hơn kiểu hình IM+PM là 85,7% [13].

Các nghiên cứu điều trị tiệt trừ *H. pylori*, sử dụng phác đồ 3 hay bốn thuốc đều có dùng thuốc ức chế bơm proton như omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole và thời gian điều trị từ 7-14 ngày. Kết quả nghiên cứu trên cho thấy dù sử dụng bất kỳ loại thuốc ức chế bơm proton nào trong phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thì kiểu hình CYP2C19 cũng có ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*.

1.4.1.2. Mối liên quan giữa đa hình gen MDR1 C3435T với kết quả điều trị Helicobacter pylori

- Theo nghiên cứu của Gawronska-Szklarz B. và CS (2005) trên 70 bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản có nhiễm *H. pylori* được điều trị bằng một trong hai phác đồ ba thuốc khác nhau là OAC (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin) hoặc PAM (pantoprazole, amoxicillin, metronidazole) trong 7 ngày. Trong nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435T/T là 38,2% và kiểu gen *MDR1* 3435C/C+C/T là 61,8%. Trong nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435T/T là 13,9% và kiểu gen *MDR1* 3435C/C+C/T là 86,1%. Nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435T/T có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công cao hơn gấp 5,78 lần so với nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C+C/T [8].

- Theo nghiên cứu của Furuta T. và CS (2007) trên 313 bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng, viêm dạ dày có nhiễm *H. pylori*, được điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ ba thuốc LAC trong 7 ngày. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 82%, *MDR1* 3435C/T là 81% và *MDR1* 3435T/T là 67%; tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 18%, *MDR1* 3435C/T là 16% và *MDR1* 3435T/T là 33%. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân kiểu gen *MDR1* 3435T/T thấp hơn ở nhóm bệnh nhân kiểu gen *MDR1* 3435C/C và C/T [9].

- Theo Gawronska-Szklarz B. và CS (2010) nghiên cứu điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ ba thuốc PAM trong 7 ngày trên 139 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 75,0%, *MDR1* 3435C/T là 73,77% và *MDR1* 3435T/T là 73,53%; tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thất bại ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 25,0%, *MDR1* 3435C/T là 26,23% và *MDR1*

3435T/T là 26,47%. Kết quả nghiên cứu không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* C3435T, với p>0,05 [97].

- Theo nghiên cứu của Karaca O.R. và CS (2017) trên 194 bệnh nhân loét tá tràng, viêm dạ dày có *H. pylori* dương tính bằng phác đồ nối tiếp (pansoprazole, bismuth, amoxicillin) 7 ngày và tiếp theo (pansoprazole, metronidazole, bismuth, tetracycline) trong 7 ngày. Trong nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 16,1%, *MDR1* 3435C/T là 55,2% và kiểu gen *MDR1* 3435T/T là 28,7%. Trong nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 33,3%, *MDR1* 3435C/T là 50,0% và kiểu gen *MDR1* 3435T/T là 16,7%, không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* 3435C/C, *MDR1* 3435C/T và *MDR1* 3435T/T, với p>0,05 [98].

Qua các nghiên cứu trên cho thấy kiểu gen *MDR1* C3435T có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi sử dụng phác đồ có thuốc PPI là lansoprazole hoặc pantoprazole. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu nào trên thế giới về mối liên quan giữa kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ có thuốc PPI là rabeprazole.

1.4.2. Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19, MDR1 C3435T với kết quả điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam

1.4.2.1. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với kết quả điều trị Helicobacter pylori

- Theo nghiên cứu của Trần Ngọc Lưu Phương và CS (2014) về tính đa hình của enzyme CYP2C19 trên bệnh nhân Việt Nam bị viêm loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* đã được điều trị tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, trong phác đồ điều trị *H. pylori* có sử dụng thuốc PPI nhưng không xác định được loại thuốc. Ở nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 PM là 8,82%, IM là 51,47% và EM là 39,71%. Ở nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 PM là 6,09%, IM là 46,09% và

EM là 47,83%. Không thấy sự khác biệt về tỷ lệ kiểu hình emzyme CYP2C19 chuyển hóa chậm và nhanh giữa 2 nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công và thất bại [99]. Theo nghiên cứu của Bùi Hữu Hoàng và CS (2017) trên 186 bệnh nhân, điều trị tiệt trừ *H. pylori* dựa vào kháng sinh đồ với thuốc PPI là esomeprazole, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 84,7%, IM là 80,8% và PM là 81,8%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa các kiểu hình CYP2C19 [100]. Theo nghiên cứu của Hồ Tấn Phát và CS (2018) trên 97 bệnh nhân đã thất bại tiệt trừ *H. pylori* trước đó, được điều trị bằng phác đồ EBTM trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công không có sự khác biệt giữa các kiểu hình CYP2C19. Ở nhóm bệnh nhân điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 48,9%, IM là 41,3% và PM là 9,8%. Ở nhóm bệnh nhân điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 50%, IM là 50% và PM là 0% [101].

- Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ có thuốc PPI là rabeprazole. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hi vọng kiểm chứng xem kiểu hình CYP2C19 có ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi sử dụng thuốc PPI là rabeprazole.

1.4.2.2. Mối liên quan giữa đa hình gen MDR1 C3435T với kết quả điều trị Helicobacter pylori

Ở Việt Nam, có một số nghiên cứu về tỷ lệ các allele và kiểu gen *MDR1* C3435T ở người bình thường [88], [89]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng, do đó để tìm hiểu ảnh hưởng của đa hình gen *MDR1* C3435T đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*, chúng tôi tiến hành nghiên cứu sự phân bố đa hình gen *MDR1* C3435T và mối liên quan với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* bằng phác đồ RBTT với thuốc PPI là rabeprazole.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

102 bệnh nhân loét tá tràng *H. pylori* (+) và 100 người khỏe mạnh

2.1.1. Đối tượng loét tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori

102 bệnh nhân chẩn đoán xác định loét tá tràng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ trong thời gian từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 12 năm 2016.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân chưa từng được điều trị *H. pylori* trước đây.

- Lâm sàng có triệu chứng bệnh lý đường tiêu hóa trên (đau, nóng rát thượng vị, ợ chua...).

- Nội soi có ổ loét tá tràng ≥ 5mm (đo bằng độ mở của kìm sinh thiết).

- Xét nghiệm *H. pylori* (+): urease test và mô bệnh học.

- Tuổi từ 18 trở lên.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tiêu chuẩn loại trừ trước điều trị:

+ Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật cắt dạ dày.

+ Bệnh nhân đang chảy máu đường tiêu hóa.

+ Có chống chỉ định nội soi dạ dày-tá tràng.

+ Phụ nữ đang mang thai và đang cho con bú.

+ Ổ loét tá tràng có biến chứng: thủng, xuất huyết tiêu hóa.

+ Bệnh nhân có bệnh nặng phối hợp: xơ gan, ung thư, Crohn.

+ Bệnh nhân đã sử dụng các thuốc kháng sinh, bismuth trong vòng 4 tuần trước lúc đến nội soi.

+ Bệnh nhân đã sử dụng các thuốc ức chế bơm proton (omeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole),

thuốc kháng histamin H_2 (cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin) trong vòng 2 tuần trước lúc đến nội soi.

+ Bệnh nhân đang sử dụng thuốc kháng viêm không steroid và aspirin.

+ Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các thuốc trong phác đồ nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ trong liệu trình điều trị:

+ Bệnh nhân tự ý thay đổi thuốc điều trị hoặc tự ý dùng thêm các thuốc khác ngoài phác đồ điều trị (như thuốc kháng viêm không steroid, aspirin...)

+ Bệnh nhân không đồng ý tiếp tục tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Đối tượng khỏe mạnh (nhóm chứng)

Chọn 100 đối tượng khỏe mạnh được tuyển chọn trong các đợt hiến máu tại Bệnh viện Quân y 103 (số liệu trong đề tài nghiên cứu cấp nhà nước có tên "Nghiên cứu tình trạng một số gen liên quan chuyển hóa, sự thay đổi cấu trúc mô gan ở người phơi nhiễm chất da cam/Dioxin", Mã số KHCN-33.13/11-15).

2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi từ 18 trở lên.

- Không có các triệu chứng bệnh lý dạ dày-tá tràng: cơ năng và thực thể. Khám lâm sàng hoàn toàn bình thường.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử phẫu thuật cắt dạ dày.

- Phụ nữ đang mang thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Loại hình nghiên cứu: tiến cứu can thiệp, theo dõi dọc.

2.2.2. Tính cỡ mẫu

- Tính cỡ mẫu theo mục tiêu 1:

+ Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức:

$$n_1 = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p \times (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó: $Z^2_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy với độ tin cậy 95% (1,96).

d: sai số tuyệt đối 5-10%.

P: tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công lần đầu.

+ Theo kết quả nghiên cứu của Kou C.H. và CS (2010) tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* lần đầu bằng phác đồ RBTM tính theo đề cương nghiên cứu (PP) là 85,1% (p = 0,85) [12]. với sai số tuyệt đối 7,5% (d = 0,075), độ tin cậy 95% (1,96). Từ đó tính được cỡ mẫu nghiên cứu là 87,1 (lấy tròn 88 bệnh nhân). Tỷ lệ mất mẫu khi phân tích theo PP là 7/97 bệnh nhân (7,4%). Chúng tôi lấy 8% tỷ lệ mất mẫu, nên cần nghiên cứu trên 95,04 bệnh nhân (lấy tròn 96 bệnh nhân).

- Tính cỡ mẫu theo mục tiêu 2:

+ Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức:

$$n_2 = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \text{ x } p \text{ x } (1 - p)}{d^2}$$

P: tỷ lệ ước lượng allele *CYP2C19* *3, *MDR1* 3435T

+ Theo kết quả nghiên cứu của Lee S.S. và CS (2007) tỷ lệ allele *CYP2C19**3 là 4,9% (p = 0,049) [102], với sai số tuyệt đối 7,5% (d = 0,075), độ tin cậy 95% (1,96). Từ đó tính được cỡ mẫu nghiên cứu là 31,8 bệnh nhân (lấy tròn 32 bệnh nhân).

+ Theo kết quả nghiên cứu của Masebe M.T. và CS (2011) tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 11% (p = 0,11) [103], với sai số tuyệt đối 7,5% (d = 0,075), độ tin cậy 95% (1,96). Từ đó tính được cỡ mẫu nghiên cứu là 66,86 bệnh nhân (lấy tròn 67 bệnh nhân).

- Tính cỡ mẫu theo mục tiêu 3: tính cỡ mẫu theo tỷ lệ thành công của từng kiểu gen, cụ thể:

+ Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức

$$n_3 = \frac{\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+ p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_1-p_2)^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu trong mỗi nhóm.

p_1: tỷ lệ các cá thể khỏi bệnh trong nhóm không có kiểu hình CYP2C19 EM.

p_2: tỷ lệ các cá thể khỏi bệnh trong nhóm có kiểu hình CYP2C19 EM.

p: tỷ lệ khỏi trung bình của nhóm không có kiểu hình CYP2C19 EM và nhóm có kiểu hình CYP2C19 EM: $p = (p_1 + p_2)/2$.

$Z_{1-\alpha/2}$ =1,96.

Lực mẫu mong muốn của nghiên cứu phát hiện ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $\beta = 0,2$ (lực mẫu là 80%), $Z_{1-\beta} = 0,86$.

+ Dựa vào kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở kiểu hình CYP2C19 EM là 23/56 bệnh nhân = 41,07% ($p_2 = 0,41$) và các hình CYP2C19 còn lại là 11/14 bệnh nhân = 78,57% ($p_1 = 0,79$) của tác giả Gawronska-Szklarz [8]. Áp dụng công thức, cỡ mẫu tối thiểu ở mỗi nhóm là 25,19 bệnh nhân (lấy tròn 26 bệnh nhân), cộng lại sẽ có cỡ mẫu tối thiểu là 52 bệnh nhân. Chúng tôi lấy 8% tỷ lệ mất mẫu (theo mục tiêu 1), nên cần nghiên cứu trên 56,16 bệnh nhân (lấy tròn 57 bệnh nhân).

+ Dựa vào kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo kiểu gen *MDR1* C3435T: hiện nay theo tìm hiểu của chúng tôi chỉ có 2 nghiên cứu trên thế giới đã công bố mối liên quan của kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Một nghiên cứu có kết quả kiểu gen *MDR1* 3435TT làm tăng hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của tác giả Gawronska-Szklarz [8] và một nghiên cứu có kết quả kiểu gen *MDR1* 3435TT làm giảm hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của tác giả Furuta T. và CS [9]. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi xin phép không tính cỡ mẫu nghiên cứu theo kiểu gen *MDR1* C3435T.

- Cỡ mẫu: kết hợp các cỡ mẫu từ các mục tiêu 1, 2 và 3, chúng tôi chọn cỡ mẫu lớn nhất là 96 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu. Thực tế chúng tôi chọn được 102 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu liên tục trong thời gian 2 năm từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2016.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy nội soi dạ dày tá tràng Olympus GIF 180 của hãng Olympus, Nhật.

Hình 2.1. Máy nội soi Olympus GIF 180

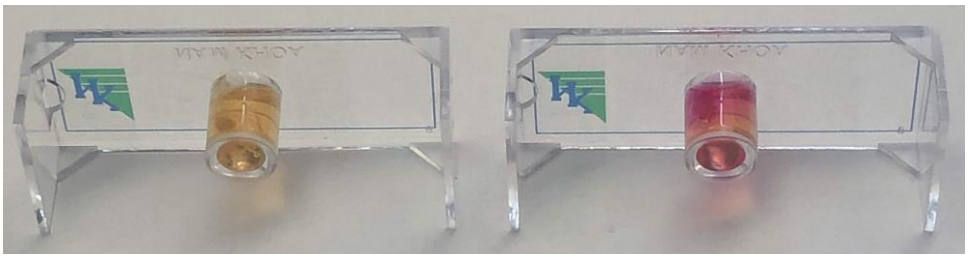
- Kìm sinh thiết chuyên dụng của hãng Olympus, có đường kính mở 7mm.

- Tủ lạnh -80^{o}C.

- Lọ dung dịch chứa formol trung tính 10% để cố định mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày.

- Ống nghiệm 5mL có chất chống đông EDTA**.**

- Mẫu làm urease test (Pylori test) do Công ty trách nhiệm hữu hạn thương mại dịch vụ Nam Khoa, Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Bảo quản mẫu thử để ở nhiệt độ từ 4^{o}C đến 10^{o}C trong tủ lạnh.



Âm tính Dương tính

Hình 2.2. Mẫu làm urease test (Pylori test)

- Hệ thống máy PCR 9700, Applied Biosystem; Realtime PCR 7500, Applied Biosystem, máy CEQ 8800 sequencer, Beckman Coulter, Mỹ; dùng để xét nghiệm gen *CYP2C19*, *MDR1* C3435T.

Máy PCR 9700

Máy Realtime PCR 7500

Máy CEQ 8800 sequencer

Hình 2.3. Máy PCR 9700, Realtime PCR 7500 và CEQ 8800 sequencer

- Thuốc điều trị loét tá tràng và tiệt trừ *H. pylori* tại nhà thuốc Bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ.

+ Rabeprazole sodium 20mg: biệt dược Pariet 20mg, của công ty Eisai, Nhật Bản.

+ Colloidal Bismuth Subcitrate 120 mg: biệt dược Trymo 120 mg, của công ty Raptakos Brett, Ấn Độ.

+ Tetracycline Hydrochlorid 500mg: biệt dược Tetracyclin 500mg, của công ty Domesco, Việt Nam.

+ Tinidazole 500mg: biệt dược Tinidazol 500mg, của công ty Domesco, Việt Nam.

Hình 2.4. Thuốc điều trị *H. pylori* trong phác đồ RBTT

2.2.4. Các bước tiến hành

2.2.4.1. Tiếp nhận bệnh nhân, khám lâm sàng

- Bệnh nhân đến nhận số thứ tự, sau đó đến bàn tiếp nhận cung cấp thông tin về họ và tên, tuổi, giới tính và thẻ bảo hiểm y tế (nếu có).

- Bác sĩ khám bệnh, ghi nhận triệu chứng lâm sàng và chỉ định nội soi.

- Triệu chứng lâm sàng: đau thượng vị, nóng rát thượng vị, đau lúc đói, ợ chua, buồn nôn, nôn. Mức độ các triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale) [104].

2.2.4.2. Nội soi dạ dày tá tràng

- Chuẩn bị bệnh nhân:

+ Bệnh nhân nhịn ăn trước lúc nội soi từ 6-8 giờ.

+ Người bệnh nằm trên giường, nghiêng trái.

+ Gây tê tại chỗ vùng hạ họng bằng chai xịt chứa dung dịch Lidocain 10%, sau 3 phút tiến hành nội soi.

- Nội soi dạ dày tá tràng:

+ Đưa ống soi mềm vào miệng, xuống thực quản, dạ dày, tá tràng. Quan sát tổn thương, chụp hình ổ loét tá tràng.

+ Khảo sát ổ loét tá tràng:

Số lượng ổ loét, vị trí ổ loét: mặt trước, mặt sau, đối nhau.

Kích thước ổ loét: đo qua kìm sinh thiết, tính bằng (mm).

Giai đoạn ổ loét: giai đoạn hoạt động (A1, A2), giai đoạn đang liền sẹo (H1, H2), giai đoạn liền sẹo ổ loét (S1, S2) [105].

+ Tiến hành sinh thiết niêm mạc dạ dày 2 mảnh vùng hang vị cách lỗ môn vị 3 cm và 2 mảnh vùng thân vị phía bờ cong lớn. 2 mảnh sinh thiết (1 ở thân vị, 1 ở hang vị) làm urease test và 2 mảnh sinh thiết (1 ở thân vị, 1 ở hang vị) làm mô bệnh học chẩn đoán nhiễm vi khuẩn *H. pylori*.

2.2.4.3. Xét nghiệm urease test chẩn đoán Helicobacter pylori

- Nguyên lý: vi khuẩn *H. pylori* sản sinh ra enzym urease phân hủy urê làm kiềm hóa thuốc thử [30].

- Phương pháp tiến hành:

+ Kiểm tra hạn dùng, màu sắc mẫu thử trước khi dùng, bình thường có màu vàng. Thuốc thử được bảo quản trong tủ lạnh được lấy ra và để ổn định ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15-20 phút.

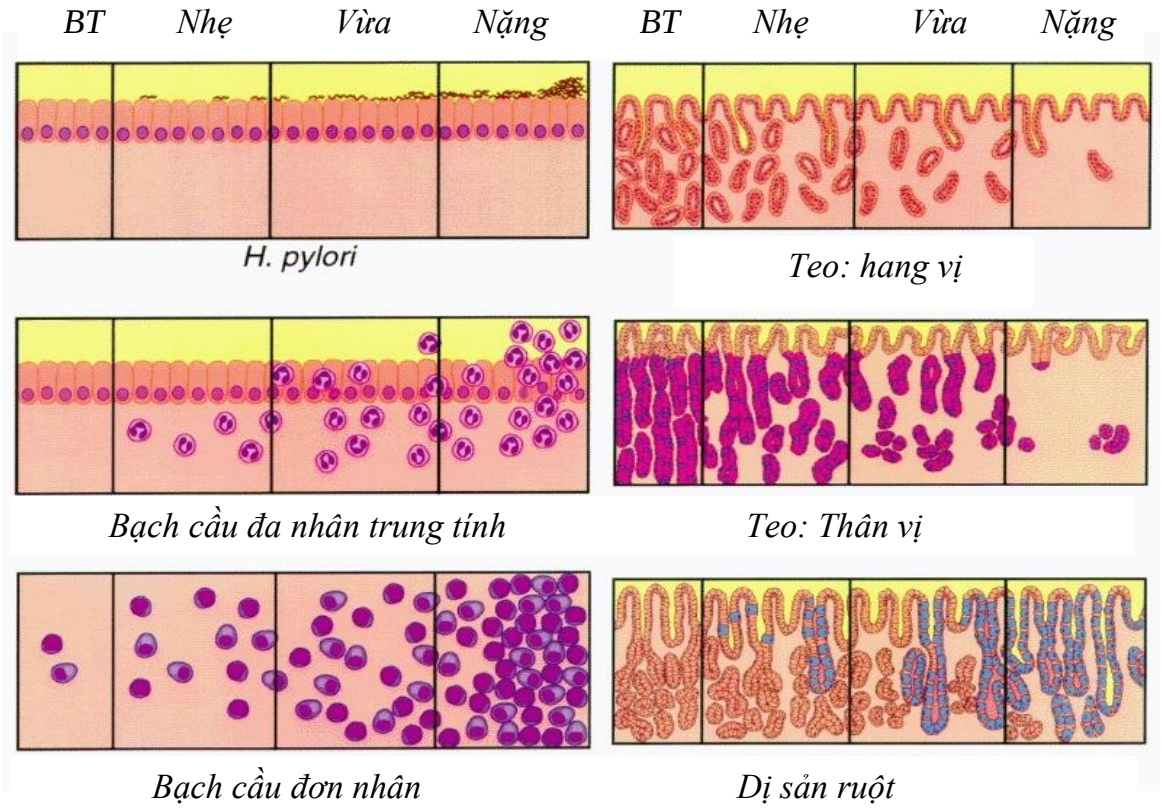
+ Lấy 2 mảnh sinh thiết (1 ở thân vị, 1 ở hang vị) cho vào mẫu làm urease test. Đọc kết quả trong vòng 60 phút.

+ Nhận định kết quả: urease test dương tính khi thuốc thử chuyển từ màu vàng sang màu hồng cánh sen trong thời gian từ lúc cho mãnh sinh thiết vào mẫu làm urease test đến 60 phút sau. Sau thời gian trên mẫu thử không đổi màu được xem là âm tính.

2.2.4.4. Xét nghiệm mô bệnh học niêm mạc dạ dày chẩn đoán Helicobacter pylori

- Tại phòng nội soi, sau khi sinh thiết niêm mạc dạ dày, lấy 2 mảnh sinh thiết (1 ở thân vị, 1 ở hang vị) cho vào 2 lọ đựng dung dịch formol 10%, ghi họ tên và mã số lên trên lọ, sau đó gửi đến Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ.

- Tại Khoa Giải phẫu bệnh các mảnh sinh thiết niêm mạc dạ dày sau đó được xử lý theo phương pháp thông thường bằng máy xử lý mô tự động, rồi đúc khuôn nến, cắt tiêu bản với độ dày lát cắt 4 µm, nhuộm Giemsa và HE. Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* trên tiêu bản nhuộm Giemsa và HE. Kết quả được đọc trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 1000 lần.



Hình 2.5. Thang nhìn của hệ thống phân loại Sydney cập nhật

**Nguồn: theo Dixon M.F. và CS (1996) [106]*

- Đánh giá mô bệnh học do bác sĩ trưởng Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ thực hiện. Kết quả được đánh giá một cách độc lập dựa trên mã số bệnh nhân trong điều kiện không biết các thông tin về các kết quả xét nghiệm khác của bệnh nhân. Chẩn đoán và đánh giá mật độ nhiễm *H. pylori* trên mô bệnh học theo tiêu chuẩn phân loại của Hệ thống phân loại Sydney cập nhật [106].

- Mỗi mảnh sinh thiết niêm mạc dạ dày được đánh giá theo hai tiêu chí:

+ Xác định có hay không có *H. pylori* ở niêm mạc dạ dày.

+ Mật độ nhiễm *H. pylori*: nhẹ (+), vừa (++), nặng (+++).

2.2.4.5. Lấy máu xét nghiệm đa hình gen CYP2C19 và MDR1 C3435T

- Nhóm bệnh:

+ Lấy máu: hướng dẫn bệnh nhân đến Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ lấy máu, tiến hành lấy 5mL máu ở tĩnh mạch quay cho vào ống nghiệm chứa chất chống đông EDTA quay ly tâm, tách lấy bạch cầu cho vào ống nghiệm, lưu giữ và bảo quản.

+ Lưu trữ: mẫu máu tách lấy bạch cầu, lưu giữ và bảo quản trong tủ âm chuyên dụng (-80^{o}C) tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ.

+ Vận chuyển mẫu máu: sau khi lấy đủ số lượng mẫu nghiên cứu, mẫu máu tách bạch cầu được lấy ra khỏi tủ đông và cho ngay vào thùng bảo quản bằng đá khô và được vận chuyển bằng máy bay từ Cần Thơ ra Hà Nội.

- Nhóm chứng:

+ Lấy 5mL máu toàn phần của 100 người khỏe mạnh và được chống đông bằng EDTA.

+ Mẫu máu được bảo quản trong tủ lạnh âm sâu (-80^{0}C) cho đến khi tiến hành phân tích mẫu.

- Xét nghiệm xác định đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T tại Khoa Xét nghiệm Sinh học phân tử Bệnh viện trung ương quân đội 108.

2.2.4.6. Các bước tiến hành xét nghiệm xác định đa hình gen CYP2C19 và MDR1 C3435T

- Nhóm bệnh: xét nghiệm xác định đa hình gen *CYP2C19* bằng phương pháp PCR đặc hiệu hai hướng allele có tích hợp công nghệ Amplification refractory mutation system (ARMS) và *MDR1* C3435T bằng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp.

- Nhóm chứng: xét nghiệm xác định đa hình gen *CYP2C19* bằng phương pháp PCR đặc hiệu hai hướng allele có tích hợp công nghệ Amplification refractory mutation system (ARMS) và *MDR1* C3435T bằng phương pháp Realtime PCR đặc hiệu allele có tích hợp công nghệ bắt mồi 2 đoạn (DPO: Dual - priming - oligonucleotide) đối chiếu với giải trình tự gen trực tiếp.

- Xét nghiệm xác định đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T được thực hiện tại khoa xét nghiệm Sinh học phân tử - Bệnh viện trung ương quân đội 108.

- Dựa vào trình tự gen đích chủng hoang dại (wild-type), chọn vùng đặc hiệu nhân toàn bộ đoạn gen đích có chứa vùng đột biến cần phân tích. Sử dụng phầm mềm thiết kế primer-premier chuyên dụng (phần mềm Vector NTI-11) và kiểm tra trên ngân hàng gen (Genebank).

Bước 1: Phương pháp tách chiết, tinh sạch DNA tổng số.

- Quy trình:

+ Khối tế bào máu được lưu trong ống Eppendorf 1,5mL chứa 300µL dung dịch ly giải tế bào (200mM NaOH, SDS 2%).

+ Ủ ở 95^{o}C trong 15 phút sau đó trung hòa bằng 300µL Tris-HCl 1M pH 4.2-4.6.

+ Bổ sung 1µg proteinase K và tiếp tục ủ ở 56^{o}C trong 45 phút.

+ Bổ sung 600µL dung môi gồm phenol, chloroform, isoamylalchol theo tỷ lệ 25:24:1 để phân tách DNA tổng số.

+ Ly tâm với tốc độ 10000 rpm trong 15 phút.

+ Hút thu dịch pha trên chứa DNA chuyển sang ống eppendorf 1,5mL mới.

+ Kết tủa dịch chứa DNA bằng isopropanol theo tỉ lệ 1:1.

+ Ly tâm lạnh 4^{o}C với tốc độ 12000rpm trong 20 phút.

+ Hút bỏ dịch nổi, bổ sung 700µL Ethanol 75% để rửa kết tủa DNA.

+ Ly tâm lạnh 4^{o}C với tốc độ 12000rpm trong 5 phút.

+ Hút bỏ ethanol để thu cặn DNA.

+ Ly tâm cặn DNA với tốc độ 12000rpm trong 1 phút và dùng pipet loại bỏ ethanol còn sót lại ở đáy ống (chú ý không được làm khô bằng speedvac) và để khô tự nhiên trong 10 phút.

+ Bổ sung 200µL TE (20mM Tris-HCl, 0.5mM EDTA) vào cặn DNA, ủ 56 ^{o}C trong 10 phút để hòa tan cặn DNA

+ Đo nồng độ DNA, đánh giá chất lượng DNA (thông qua chỉ số OD260/OD280)

Bước 2: Phương pháp đo quang phổ kế xác định nồng độ, độ tinh sạch DNA

- Xác định hàm lượng DNA trong dung dịch phân tích dựa vào mức độ hấp thụ cực đại ánh sáng tia tử ngoại ở bước sóng 260nm của các base nitơ trong các acid nucleic. Giá trị mật độ quang ở bước sóng 260nm của các mẫu đo cho phép xác định nồng độ axit nucleic trong mẫu dựa vào mối tương quan. Hàm lượng DNA sợi đôi được xác định bằng công thức:

[DNA]= OD_{260} × 50 × X (µg/mL). Trong đó X là số lần pha loãng từ dung dịch DNA ban đầu.

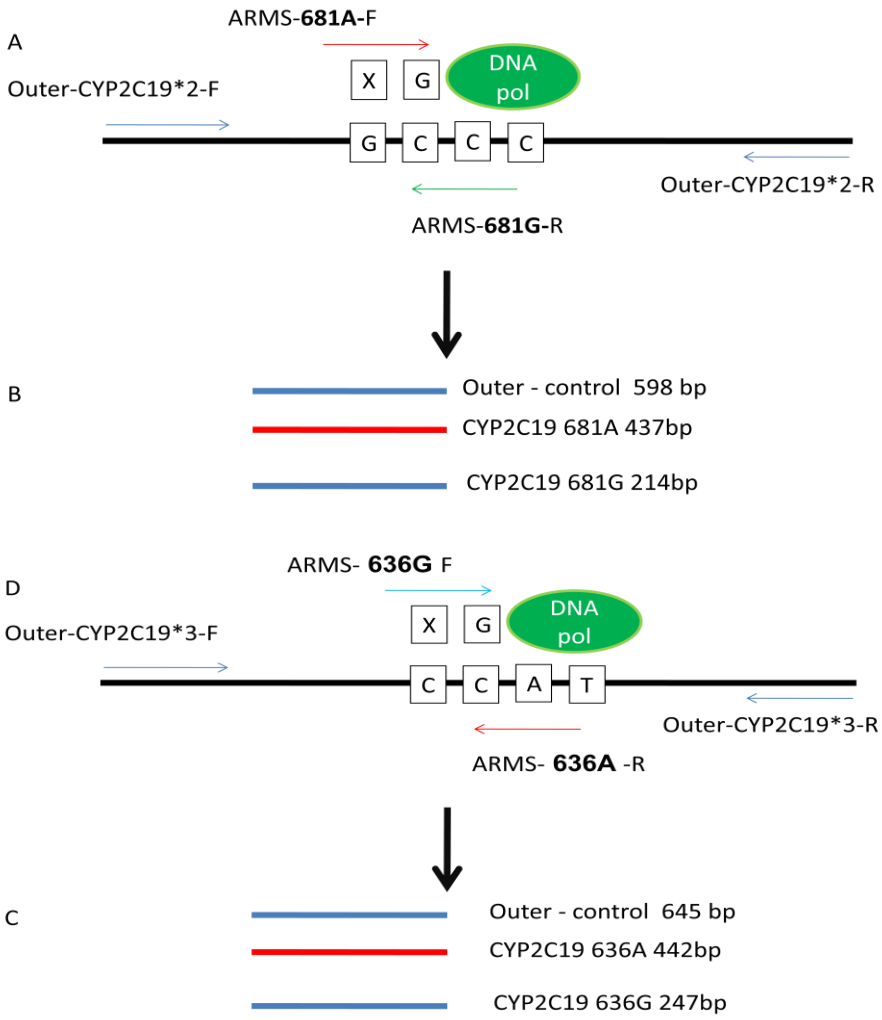
- Phương pháp này có thể xác định được độ sạch mẫu phân tích dựa trên tỉ số OD_{260}/OD_{280}. Mẫu DNA tinh sạch có tỉ số $OD_{260}/OD_{280} \approx 1,8$; Mẫu RNA tinh sạch sẽ có tỉ số $OD_{260}/OD_{280} \approx 2,0$. Do đó mẫu DNA/RNA đem

phân tích có giá trị chấp nhận được trong khoảng từ 1,8-2,0. Nếu mẫu phân tích có tỉ số OD_{260}/OD_{280} thấp hơn 1,8 thì mẫu phân tích chưa sạch chứa protein hoặc thành phần khác.

Bước 3: Phương pháp xét nghiệm gen CYP2C19 và MDR1 C3435T

* Gen *CYP2C19*: phương pháp PCR đặc hiệu hai hướng allele có tích hợp công nghệ Amplification refractory mutation system (ARMS).

- Nguyên lý kỹ thuật ARM-PCR thiết kế cho chẩn đoán kiểu gen *CYP2C19* tại các vị trí đa hình rs4986893 (G636A-*CYP2C19**2) và rs4244285 (G681A-*CYP2C19**3) theo sơ đồ 2.1.



Sơ đồ 2.1. Nguyên lý kỹ thuật ARM-PCR xác định đa hình gen *CYP2C19*

- Cặp mồi đặc hiệu để xác định đa hình gen *CYP2C19*

+ Bộ mồi xác định các thể đa hình rs4244285 (G681A-*CYP2C19**2) hoặc rs4986893 (G636A-*CYP2C19**3) bao gồm hỗn hợp 4 primers cho mỗi vị trí đa hình: cặp mồi (Outer-*CYP2C19**2-F/Outer-*CYP2C19**2-R) và (Outer-*CYP2C19**3-F/Outer-*CYP2C19**3-R) cho phép nhân lên băng điện di tương ứng với các kích thước 598bp và 645bp đặc hiệu cho sự có mặt của gen *CYP2C19* trong DNA mẫu bệnh phẩm.

+ Cặp mồi (Outer-*CYP2C19**2-F/ ARMS-681G-R) và (ARMS-681A-F/Outer-*CYP2C19**2-R) cho phép chẩn đoán các thể allele G hoặc A tại vị trí đa hình rs4244285 (G681A-*CYP2C19**2) với kích thước tương ứng là 214bp hoặc 437bp. Cặp mồi (Outer-*CYP2C19**3-F/ARMS 636A-R) và (ARMS-636G-F/Outer-*CYP2C19**3-R) cho phép phát hiện các thể đa allele A/G tại vị trí đa hình rs4986893 (G636A-*CYP2C19**3), tương ứng với các kích thước băng điện di 247bp và 442bp.

- Trình tự mồi xác định gen *CYP2C19*

+ Outer-*CYP2C19**2-F:

CTACACATGTACAATAAAAATTTCCCCATCAAG

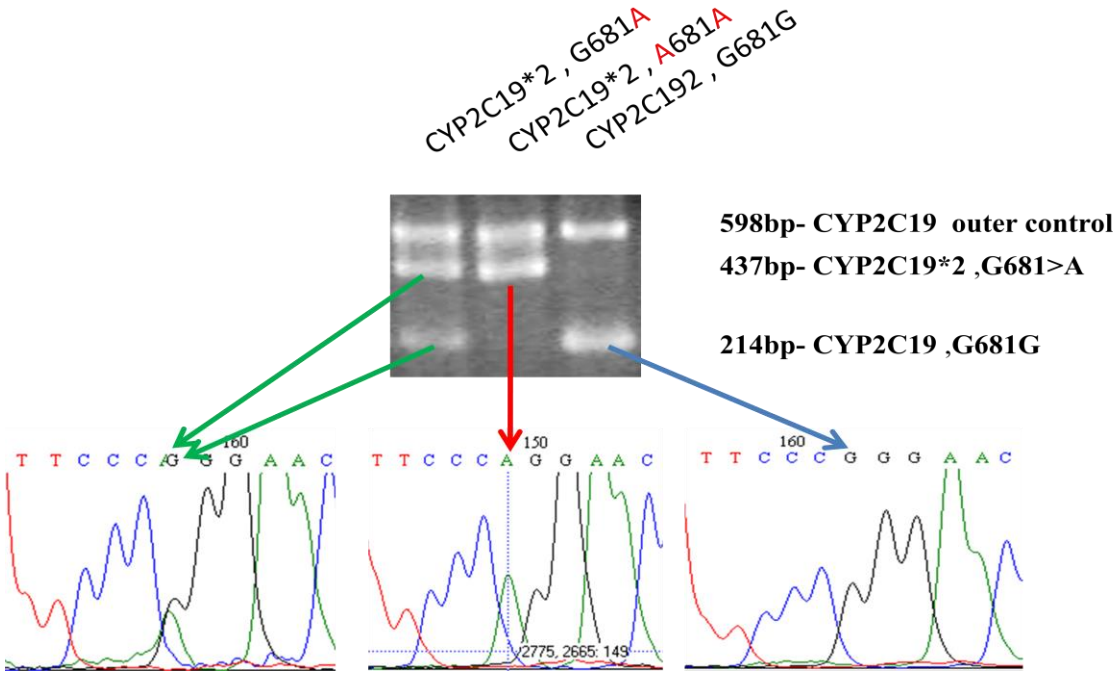
+ Outer-*CYP2C19**2-R: CTGCAGAACAGAGCTTTTCCTATCCTGA

+ Outer-*CYP2C19**3-F:

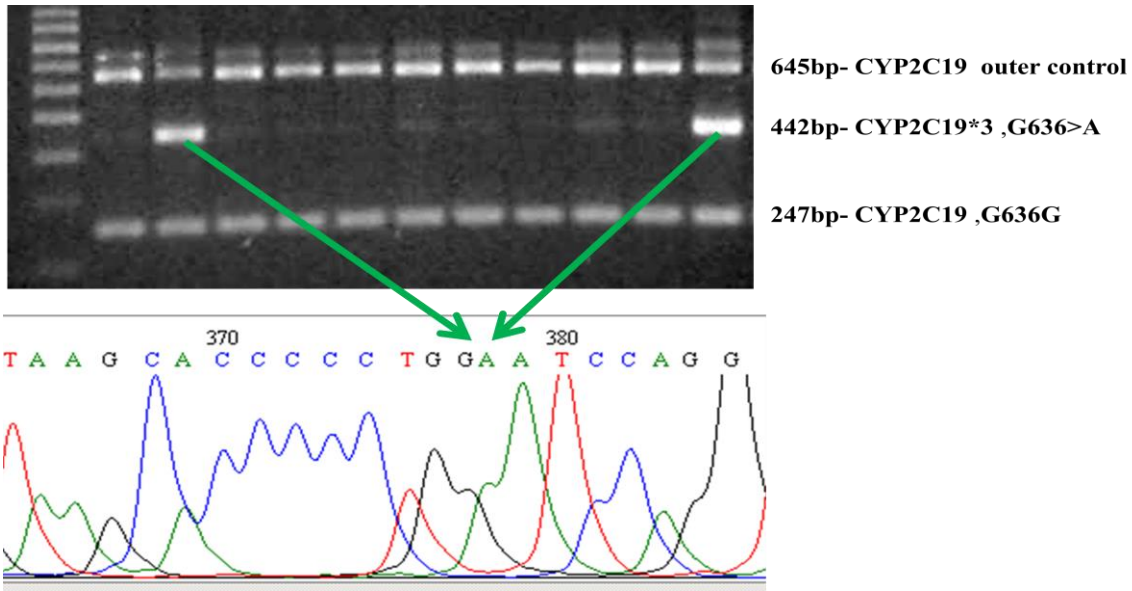
ACATTCCCGGCCTATTTGTCTTTTACTTTGG

+ Outer-*CYP2C19**3-R: GAGCTAATGGGCTTAGAAGCCTGATCT

- Kết quả xét nghiệm tính tương đồng giữa PCR đặc hiệu hai hướng allele có tích hợp công nghệ ARMS và giải trình tự gen trực tiếp.



Hình 2.6. So sánh tính tương đồng giữa ARM-PCR và giải trình tự gen trực tiếp trong chẩn đoán kiểu gen *CYP2C19**2



Hình 2.7. So sánh tính tương đồng giữa ARM-PCR và giải trình tự gen trực tiếp trong chẩn đoán kiểu gen *CYP2C19**3

* Gen *MDR1* C3435T

- Phương pháp Realtime PCR đặc hiệu allele có tích hợp công nghệ bắt mồi 2 đoạn (DPO) phát hiện kiểu gen *MDR1* C3435T tại các vị trí đa hình.

+ Nguyên tắc kỹ thuật (hình 2.8).

+ Mồi DPO bao gồm 2 đoạn nối với nhau bởi một chuỗi deoxyinosine. Các deoxyinosine có khả năng tạo cầu hydro không đặc hiệu và rất yếu với tất cả các nucleotide (A,T,G,C) vì thế chuỗi deoxyinosine sẽ làm bất hoạt sự bắt mồi không đặc hiệu của mồi. Phần nucleotide 5’ của DPO quyết định nhiệt độ bắt mồi (stabilizer) trong khi đó phần nucleotide 3’quyết định tính đặc hiệu của mồi (determiner). Phản ứng PCR chỉ xảy ra khi cả 2 phần stabilizer và determiner bắt cặp đặc hiệu với trình tự đột biến.

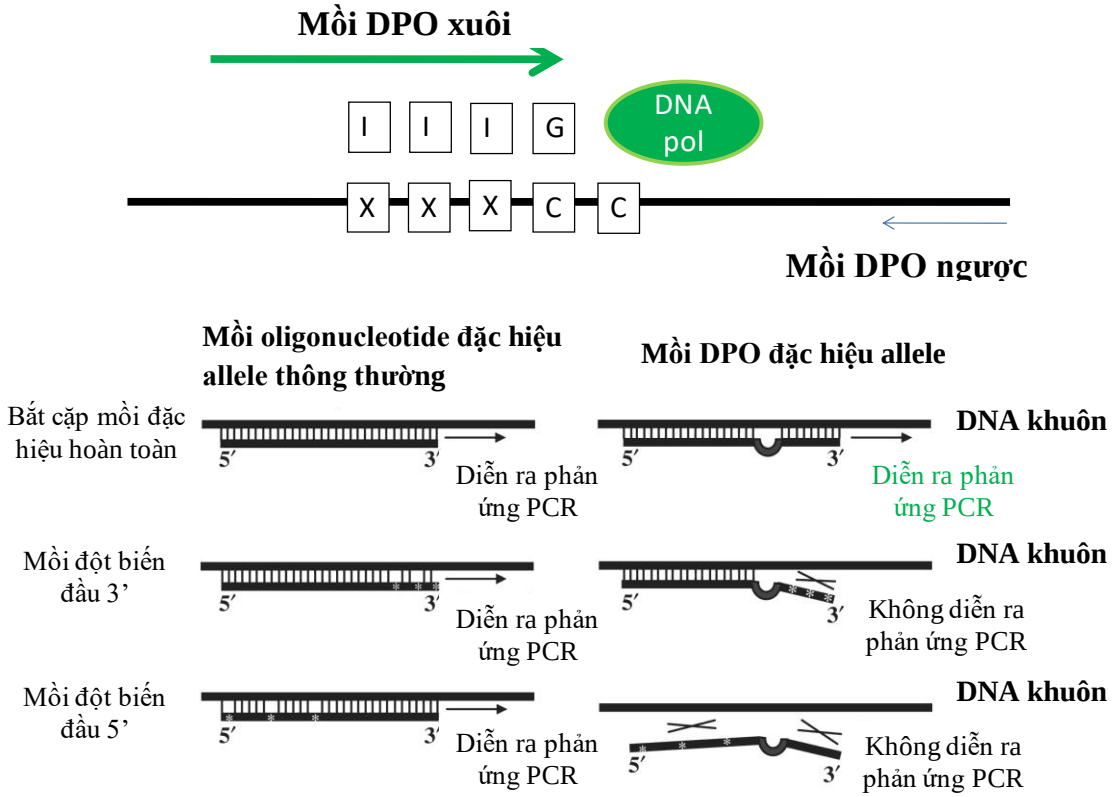
+ Mồi DPO chẩn đoán mỗi vị trí đột biến gen *CYP2C19, MDR1* C3435T tại mỗi vị trí đa hình đều được thiết kế riêng bao gồm 3 đoạn: đoạn nucleotide 5’ bắt cặp bổ sung với khuôn DNA và được nối với đoạn nucleotide 3’ nhờ một đoạn deoxyinosine. Số lượng các deoxyinosine thay đổi tùy tính chất mỗi DPO. Đoạn nucleotide 5’ (stabilizer) quyết định giá trị Tm của mồi DPO, còn đoạn 3’ (determiner) được thiết kế sao cho đầu tận cùng 3’ bắt cặp chính xác với nucleotide đột biến vì thế nó quyết định tính đặc hiệu của DPO. Phản ứng PCR chỉ diễn ra khi cả phần 5’ và 3’ của DPO bắt cặp chính xác với khuôn mang đột biến. Trong trường hợp chỉ hoặc khu vực 5’ hoặc 3’ bắt cặp với khuôn DNA, phản ứng PCR sẽ không thể diễn ra. Vị trí đột biến đều có thể xảy ra 3 đột biến, tuy nhiên tính chất lâm sàng của các thể đột biến này là như nhau vì thế không cần thiết phải phân biệt cụ thể từng đột biến đơn lẻ, do vậy thiết kế phát hiện các thể đột biến trong vị trí xác định có thể được thực hiện riêng rẽ hoặc phối hợp với phản ứng Real time PCR đặc hiệu allele tích hợp công nghệ bắt mồi 2 đoạn (DPO). Để xác định độ nhạy kỹ thuật của thiết kế, tiến hành pha loãng DNA thể dại với DNA đột biến theo tỉ lệ tạo dựng các chuỗi pha loãng nồng độ DNA đột biến cuối cùng là 10%, 1%, 0,1% và 0% của các đột biến đơn lẻ từ đó thực hiện phản ứng Realtime dùng các DPO được thiết kế theo.

+ Cặp mồi đặc hiệu xác định đa hình gen *MDR1* C3435T với trình tự mồi như sau:

S-Outer-MDR1-R: GCTGAGAACATTGCCTATGGAGAC

Outer-MDR1-F: CTTGTATACAGGTAAGGGTGTGATTTGGT

+ Cặp mồi này theo lý thuyết sẽ khuếch đại đoạn gen có kích thước 242bp của gen *MDR1* C3435T, bao phủ khu vực nghi ngờ có các thể đa hình *MDR1* C3435T SNP rs1045642 (A/C/T).



Hình 2.8. Mô tả cơ sở lý thuyết của phương pháp PCR đặc hiệu allele tích hợp công nghệ bắt mồi 2 đoạn (DPO)

**Nguồn: theo Chun J.Y. và CS (2007) [107]*

- Phương pháp giải trình tự gen (Sequencing)

+ Nguyên tắc: phương pháp giải trình tự gen trực tiếp (Sanger sequencing) dựa trên nguyên tắc thành phần phản ứng khuếch đại gen có bổ sung 4 loại ddNTP (dideoxynucleotide triphosphate) bao gồm ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP được đánh dấu bằng 4 chất màu huỳnh quang khác nhau. Khi các ddNTP liên kết vào phân tử DNA đang được tổng hợp sẽ làm ngừng phản ứng do không tạo được liên kết phosphodieste. Sản phẩm khuếch đại DNA

được điện di và các tín hiệu huỳnh quang được máy giải trình tự hiển thị thành dãy băng màu huỳnh quang tương ứng với trình tự các nucleotide.

+ Trình tự mồi giải trình tự gen trực tiếp (Sanger sequencing) *MDR1* C3435T SNP rs1045642 (A/C/T):

Outer-*MRD1*-F: CTTGTATACAGGTAAGGGTGTGATTTGGT

Outer-*MDR1*-R: GAAACATGACAGTTCCTCAAGGCATAC

+ Quy trình: quá trình giải trình tự gen được tiến hành trên máy CEQ 8800 sequencer, Beckman Coulter, Mỹ qua 4 giai đoạn.

Giai đoạn 1: thực hiện phản ứng PCR sequencing để khuếch đại DNA đích. Chuẩn bị phản ứng trong ống PCR 0,2mL với các thành phần theo qui định.

Giai đoạn 2: tinh sạch sản phẩm DNA đã được khuếch đại từ phản ứng PCR Cho vào mỗi ống hỗn hợp dung dịch dừng phản ứng (Stop Solution).

Chuyển toàn bộ dung dịch phản ứng PCR giải trình tự vào ống 0,5mL đã có hỗn hợp Stop Solution và vortex trong vài giây.

Thêm vào mỗi ống 100µL Ethanol lạnh 95% (được bảo quản trong tủ lạnh -20 ^{o}C), vortex và ly tâm với tốc độ 14000rpm trong 15 phút ở 4 ^{o}C thu tủa DNA.

Rửa tủa DNA bằng 200µL Ethanol lạnh 70% (bảo quản trong tủ lạnh -20 ^{o}C) và ly tâm 4 ^{o}C với tốc độ 14000rpm trong 2 phút. Lặp lại bước này thêm 1 lần.

Làm khô DNA bằng máy quay cô chân không trong vòng 10 phút.

Hoà tan tủa DNA vào trong 40µL SLS.

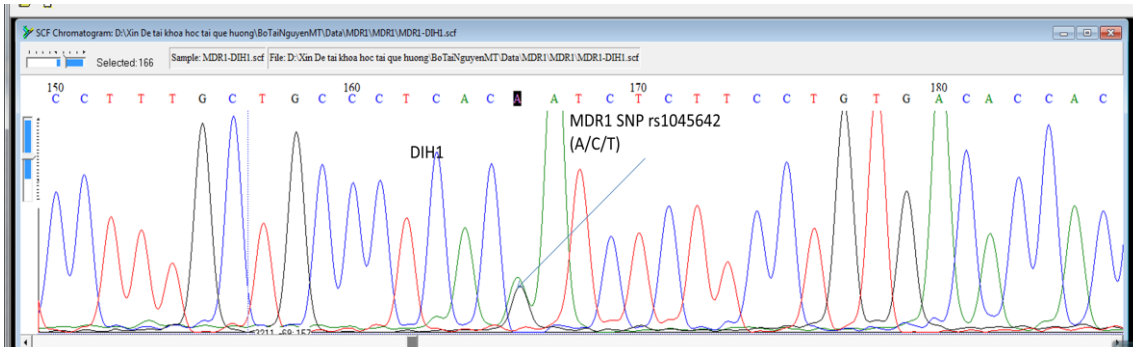
Giai đoạn 3: Chuẩn bị mẫu để đưa vào máy giải trình tự.

Chuyển toàn bộ dung dịch DNA hoà tan trong SLS từ bước tinh sạch vào giếng tương ứng trên đĩa chạy mẫu.

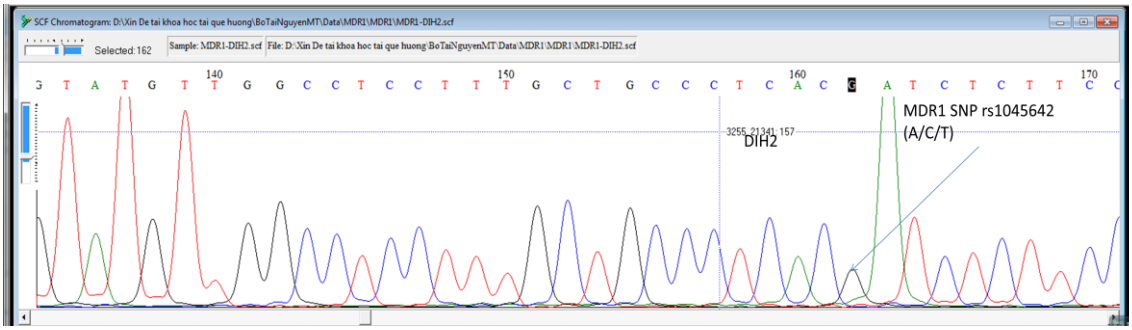
Nhỏ một giọt dầu (mineral oil) lên trên mẫu để tránh bay hơi mẫu (mineral oil được cung cấp kèm theo DTCS Quick Start Kit).

Giai đoạn 4: Xác định trình tự trên máy CEQ 8800 sequencer, Beckman Coulter, Mỹ.

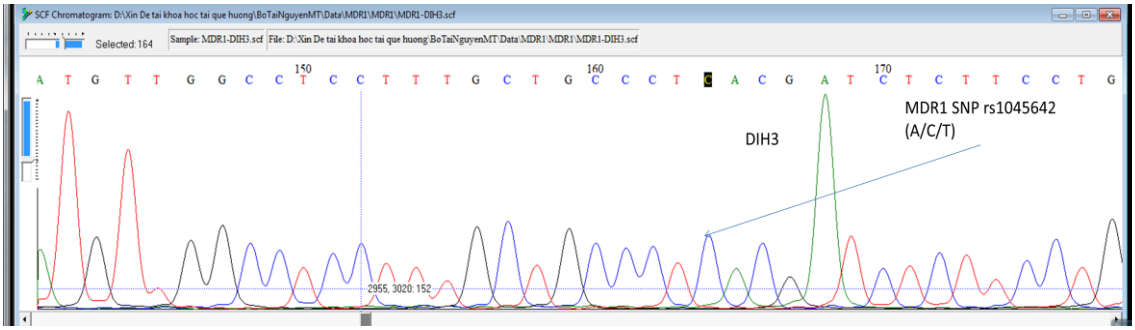
- Kết quả giải trình tự thử nghiệm cho 03 mẫu bệnh phẩm người khỏe mạnh:



Hình 2.9. Kết quả giải trình gen *MDR1* C3435T từ mẫu DIH1



Hình 2.10. Kết quả giải trình gen *MDR1* C3435T từ mẫu DIH2



Hình 2.11. Kết quả giải trình gen *MDR1* C3435T từ mẫu DIH3

2.2.4.7. Điều trị loét tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori

- Sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth của Bộ Y tế và theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *H. pylori* tại Việt Nam năm 2013 của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam [19], [40]. Thời gian sử dụng thuốc PPI trong điều trị loét tá tràng là 28 ngày [21], [29]; thuốc PPI liều chuẩn 2 lần 1 ngày [26]:

+ Rabeprazole (Pariet) 20 mg, uống mỗi lần 1 viên, 2 lần trong 1 ngày trước khi ăn sáng và chiều từ 30-60 phút, liên tục trong 14 ngày.

+ Bismuth (Trymo) 120 mg, uống mỗi lần 1 viên, 4 lần trong 1 ngày trước ba bữa ăn 30 phút và trước đi ngủ tối ít nhất 15 phút, liên tục trong 14 ngày.

+ Tetracycline 500 mg, uống mỗi lần 1 viên, 4 lần trong 1 ngày sau ba bữa ăn 30 phút và trước đi ngủ tối ít nhất 15 phút, liên tục trong 14 ngày.

+ Tinidazole 500 mg, uống mỗi lần 1 viên, 2 lần trong 1 ngày sau ăn sáng và chiều 30 phút, liên tục trong 14 ngày.

- Sau khi kết thúc phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori*, tiếp tục điều trị với rabeprazole (Pariet) 20 mg, uống mỗi lần 1 viên, 2 lần trong 1 ngày trước khi ăn sáng và chiều từ 30-60 phút, liên tục trong 14 ngày để làm liền sẹo ổ loét tá tràng.

2.2.4.8. Theo dõi điều trị loét tá tràng nhiễm Helicobacter pylori

- Sau khi bệnh nhân mua thuốc, được dược sĩ hướng dẫn uống thuốc trong ngày, thời gian uống thuốc.

- Hướng dẫn bệnh nhân tự dùng thuốc, tự theo dõi tác dụng phụ và hẹn ngày tái khám.

+ Hướng dẫn bệnh nhân tự dùng thuốc tại nhà: nghiên cứu viên hướng dẫn cụ thể cách sử dụng các loại thuốc trong phác đồ điều trị RBTT có 4 loại thuốc, gồm: rabeprazole, bismuth, tetracyclin và tinidazle dùng trong 14 ngày, thuốc rabeprazole dùng trong 14 ngày tiếp theo. Bệnh nhân là nữ trong độ tuổi sinh sản được yêu cầu sử dụng biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc và 30 ngày sau đó. Bệnh nhân ghi nhật ký uống thuốc hàng ngày.

+ Hướng dẫn bệnh nhân tự theo dõi tác dụng phụ: trong suốt thời gian nghiên cứu (từ khi bắt đầu nghiên cứu cho đến khi kết thúc) nếu bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng bất thường nào đều yêu cầu báo ngay cho nghiên cứu viên biết để tư vấn và xử lý.

+ Sau khi hoàn thành liệu trình điều trị trong vòng 28 ngày, bệnh nhân không sử dụng thêm các thuốc kháng sinh, bismuth và trong vòng 2 tuần sau khi ngưng thuốc PPI, bệnh nhân không sử dụng các thuốc ức chế bơm proton (omeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole), thuốc kháng histamin H_2 (cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin) trước lúc đến tái khám và nội soi dạ dày tá tràng kiểm tra. Khi tái khám bệnh nhân mang vỏ thuốc điều trị và nhật ký uống thuốc để kiểm tra.

- Người nghiên cứu gọi điện thoại trực tiếp hỏi bệnh nhân về việc dùng thuốc tại nhà mỗi tuần hai lần.

- Trước 3 ngày đến ngày hẹn tái khám, người nghiên cứu gọi điện thoại nhắc người bệnh ngày hẹn tái khám.

- Tái khám sau điều trị:

+ Tất cả các bệnh nhân đều được hẹn tái khám lần 2 sau 4 tuần kết thúc phác đồ điều trị RBTT (2 tuần sau khi ngưng dùng thuốc rabeprazole).

+ Bác sĩ điều trị kiểm tra các vỏ thuốc bệnh nhân đã dùng, nhật ký uống thuốc, đếm và ghi lại các loại thuốc chưa dùng hết.

+ Bác sĩ điều trị khám và đánh giá sự cải thiện triệu chứng lâm sàng, tác dụng phụ của thuốc điều trị, nội soi đánh giá ổ loét và sinh thiết niêm mạc dạ dày làm urease test, mô bệnh học chẩn đoán *H. pylori*.

2.2.4.9. Đánh giá tuân thủ điều trị

- Theo đề cương nghiên cứu (PP), bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu:

+ Tuân thủ dùng thuốc điều trị: là tỷ lệ của tổng lượng thuốc bệnh nhân đã dùng/số thuốc theo đơn bệnh nhân đã mua theo từng loại thuốc. Chọn loại thuốc có tỷ lệ dùng thấp nhất để xếp bệnh nhân vào mức: tuân thủ dùng thuốc tốt hay tuân thủ dùng thuốc kém. Theo Lefebvre M. và CS (2013), tuân thủ dùng thuốc tốt khi bệnh nhân dùng ≥80% lượng thuốc điều trị; tuân thủ dùng thuốc kém khi bệnh nhân dùng <80% lượng thuốc điều trị [108].

+ Bệnh nhân dùng thuốc rabeprazole (Pariet) trước khi ăn sáng và chiều từ 30-60 phút, thuốc bismuth (Trymo) trước ăn 30 phút, tetracyclin, tinidazole sau khi ăn 30 phút.

+ Bệnh nhân hoàn thành ≥ 80% liệu trình điều trị tiệt trừ *H. pylori* (≥ 11 ngày sử dụng phác đồ RBTT).

+ Bệnh nhân đến tái khám và đồng ý nội soi lần 2 để đánh giá ổ loét và chẩn đoán *H. pylori*.

- Theo ý định điều trị (ITT): bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu và đã dùng ít nhất một liều thuốc trong nghiên cứu [109].

2.2.4.10. Đánh giá hiệu quả điều trị loét tá tràng có nhiễm H. pylori

- Đánh giá hiệu quả điều trị loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* trên 2 vấn đề là tiệt trừ thành công *H. pylori* (*H. pylori* âm tính (-) trên cả hai xét nghiệm urease test và mô bệnh học) và liền sẹo ổ loét (ổ loét ở giai đoạn S1 hoặc S2).

- Bệnh nhân chưa đạt hiệu quả điều trị:

+ Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại: sẽ được xem xét chuyển điều trị theo phác đồ mới theo khuyến cáo của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2013 [19], nếu tiếp tục thất bại sẽ nuôi cấy *H. pylori* và làm kháng sinh đồ.

+ Ổ loét không liền sẹo: tiếp tục dùng thuốc PPI thêm 4 tuần, đồng thời tìm một số nguyên nhân làm chậm liền sẹo ổ loét như uống rượu, hút thuốc lá, sử dụng thuốc NSAID, aspirin... Nếu ổ loét vẫn không liền sẹo thì xem xét điều trị ngoại khoa.

2.2.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.5.1. Chỉ tiêu lâm sàng

- Tuổi (tính theo năm).

- Giới tính (nam hoặc nữ).

- Cân nặng (tính theo kg).

- Triệu chứng lâm sàng: đau thượng vị, nóng rát thượng vị, đau lúc đói, ợ chua, buồn nôn, nôn được đánh giá vào hai thời điểm trước và sau điều trị,

theo thang điểm triệu chứng dạ dày ruột GSRS của Svedlund J. và CS năm 1988 [104]:

+ Đau thượng vị: biểu hiện chủ quan của cơ thể trải qua cảm giác khó chịu và đau. Đánh giá tùy theo cường độ, tần suất xuất hiện, thời gian, yêu cầu điều trị giảm triệu chứng và ảnh hưởng đến hoạt động xã hội, cho điểm các triệu chứng tương ứng: 0, 1, 2, 3 điểm.

0 điểm: không có hoặc đau thoáng qua.

1 điểm: đau thường xuyên, đau cản trở một số hoạt động xã hội.

2 điểm: đau kéo dài gây khó chịu, cần phải có giảm đau và cản trở nhiều hoạt động xã hội.

3 điểm: đau rất nhiều hoặc đau có ảnh hưởng lên tất cả các hoạt động xã hội.

+ Nóng rát thượng vị: biểu hiện khó chịu vùng thượng vị hoặc cảm giác nóng rát. Đánh giá tuỳ theo cường độ, tần suất xuất hiện, thời gian và yêu cầu điều trị giảm triệu chứng.

0 điểm: không hoặc có chứng ợ nóng thoáng qua.

1 điểm: thỉnh thoảng có cảm giác khó chịu trong thời gian ngắn.

2 điểm: thường xuyên khó chịu kéo dài, yêu cầu điều trị giảm triệu chứng.

3 điểm: khó chịu liên tục, chỉ tạm thời giảm bởi các thuốc kháng acid.

+ Ợ chua: biểu hiện trào ngược dịch dạ dày. Đánh giá tùy theo cường độ, tần suất xuất hiện và yêu cầu điều trị giảm triệu chứng.

0 điểm: không hoặc có trào ngược thoáng qua.

1 điểm: thỉnh thoảng ợ chua.

2 điểm: ợ chua một lần hoặc hai lần một ngày, yêu cầu điều trị giảm triệu chứng.

3 điểm: ợ chua nhiều lần trong ngày, chỉ giảm tạm thời và không đáng kể bởi các thuốc kháng acid.

+ Đau lúc đói: biểu hiện cảm giác đau ở vùng thượng vị lúc đói, giảm nhẹ bởi thức ăn hoặc thuốc kháng acid. Nếu thức ăn hoặc thuốc kháng acid không có sẵn, cảm giác đói tăng dần đến đau. Đánh giá tuỳ theo cường độ, tần suất xuất hiện, thời gian và yêu cầu điều trị giảm triệu chứng.

0 điểm: không hoặc có cảm giác đau lúc đói thoáng qua.

1 điểm: cảm giác khó chịu không thường xuyên trong thời gian ngắn; không cần thực phẩm hoặc thuốc kháng acid giữa các bữa ăn.

2 điểm: khó chịu kéo dài thường xuyên, cần có thực phẩm và thuốc kháng acid giữa các bữa ăn.

3 điểm: khó chịu liên tục, cần có thường xuyên thức ăn hoặc thuốc kháng acid giữa các bữa ăn.

+ Buồn nôn và nôn: biểu hiện buồn nôn có thể tăng lên đến nôn mửa. Đánh giá tùy theo cường độ, tần suất xuất hiện và thời gian.

0 điểm: không buồn nôn.

1 điểm: thỉnh thoảng buồn nôn trong thời gian ngắn.

2 điểm: buồn nôn thường xuyên và kéo dài, không nôn.

3 điểm: buồn nôn liên tục, nôn mửa thường xuyên.

- Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước điều trị, sau điều trị.

- Điểm trung tình các triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS trước và sau điều trị.

2.2.5.2. Chỉ tiêu nội soi

- Ổ loét tá tràng trước và sau điều trị:

+ Vị trí ổ loét: chia thành 3 nhóm mặt trước, mặt sau, đối nhau. Loét hành tá tràng, loét D2 tá tràng.

+ Số lượng: chia thành 3 phân nhóm 1 ổ, 2 ổ, ≥ 3 ổ.

+ Kích thước ổ loét: chia thành 3 nhóm 5-9mm, 10-14mm và ≥ 15mm.

- Giai đoạn ổ loét tá tràng trên nội soi được đánh giá theo tiêu chuẩn của Sakita T. và CS năm 1971, gồm 3 mức độ [105]:

+ Ổ loét đang hoạt động (A: Active):

Giai đoạn A1: ổ loét thành thẳng đứng, bờ cao đều, đáy tròn nhẵn sạch hoặc có chất tiết ứ đọng, niêm mạc xung quanh bờ ổ loét phù nề, xung huyết nhô cao, các nếp niêm mạc bị co kéo cho tới sát bờ ổ loét.

Giai đoạn A2: ổ loét nông hơn, nhỏ hơn, tổ chức hạt bắt đầu thay thế cho tổ chức hoại tử.

+ Loét đang liền sẹo (H: Healing):

Giai đoạn H1: niêm mạc xung quanh ổ loét bớt phù nề xung huyết, đáy ổ loét nhỏ hơn, tổ chức hạt dần dần thay thế toàn bộ các tổ chức hoại tử.

Giai đoạn H2: ổ loét nhỏ hơn hoặc phẳng hơn hoặc chỉ còn lại một khe nhỏ, các nếp niêm mạc bớt phù nề nhiều tạo thành những nếp nhăn nheo xung quanh ổ loét.

+ Liền sẹo ổ loét (S: Scarring):

Giai đoạn S1: liền sẹo đỏ: tổ chức sơ thay thế tạo thành vết sẹo, bờ và niêm mạc xung quanh ổ loét còn phù nề nhẹ.

Giai đoạn S2: liền sẹo trắng: tổ chức sơ thay thế hoàn toàn, niêm mạc xung quanh ổ loét hoàn toàn bình thường, chỉ còn lại một vết sẹo trắng.

- Tỷ lệ liền sẹo ổ loét tá tràng tính theo 2 phương pháp:

+ Số bệnh nhân liền sẹo ổ loét tá tràng.

Theo đề cương nghiên cứu (PP) = Tổng số bệnh nhân có ổ loét tá tràng liền sẹo/Tổng số bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu.

Theo ý định điều trị (ITT) = Tổng số bệnh nhân có ổ loét tá tràng liền sẹo/Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

+ Số ổ loét tá tràng liền sẹo.

Theo đề cương nghiên cứu (PP) = Tổng số ổ loét tá tràng liền sẹo/Tổng số ổ loét của bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu.

Theo ý định điều trị (ITT) = Tổng số ổ loét tá tràng liền sẹo/Tổng số ổ loét của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.2.5.3. Chỉ tiêu Helicobacter pylori

- Trước điều trị: mật độ nhiễm *H. pylori* trên mô bệnh học theo Dixon M.F. và CS năm 1996, gồm 3 mật độ [106]: nhẹ (+), vừa (++) và nặng (+++).

- Sau điều trị: kết quả tiệt trừ *H. pylori*: chia thành 2 nhóm thành công và thất bại.

+ Điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công khi *H. pylori* âm tính (-) ở cả hai xét nghiệm urease test và mô bệnh học.

+ Điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại khi *H. pylori* dương tính (+) với 1 trong 2 xét nghiệm urease test và mô bệnh học hoặc *H. pylori* dương tính ở cả hai xét nghiệm urease test và mô bệnh học.

+ Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* tính theo 2 phương pháp:

Theo đề cương nghiên cứu (PP) = Tổng số bệnh nhân có *H. pylori* âm tính (-)/Tổng số bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu.

Theo ý định điều trị (ITT) = Tổng số bệnh nhân có *H. pylori* âm tính (-)/ Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.2.5.4. Chỉ tiêu về tác dụng phụ

- Tác dụng phụ: có, không.

- Triệu chứng tác dụng phụ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, đau đầu.

2.2.5.5. Chỉ tiêu về đa hình gen CYP2C19

- Phân bố tỷ lệ allele *CYP2C19*: allele *2 và *3.

- Phân bố tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19*: *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3 và *3/*3.

- Phân bố kiểu hình CYP2C19 theo mức độ chuyển hóa [110]:

+ Kiểu hình chuyển hóa nhanh: EM (extensive metabolizer) có kiểu gen *CYP2C19**1/*1.

+ Kiểu hình chuyển hóa trung bình: IM (intermediate metabolizer) có kiểu gen *CYP2C19* *1/*2, *1/*3.

+ Kiểu hình chuyển hóa kém: PM (poor metabolizer) có kiểu gen *CYP2C19**2/*2, *2/*3, *3/*3.

- So sánh tỷ lệ allele, kiểu gen, kiểu hình CYP2C19 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

2.2.5.6. Chỉ tiêu về đa hình gen MDR1 C3435T

- Phân bố tỷ lệ allele *MDR1* C3435T: 3435C và 3435T.

- Phân bố tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T: 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T.

- So sánh tỷ lệ allele, kiểu gen *MDR1* C3435T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

2.2.5.7. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 và MDR1 C3435T với hiệu quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

- Phân tích mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19, MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori.*

- Phân tích mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* + *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori.*

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Đề tài nghiên cứu đã được thông qua bởi hội đồng xét chấm luận án của Học viện quân Y và thông qua hội đồng chuyên môn Bệnh viện trường đại học Y dược Cần Thơ.

- Đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, ký giấy cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không muốn tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật.

- Các thao tác, kỹ thuật, can thiệp điều trị có liên quan đến bệnh nhân được bảo đảm đúng các quy trình chuyên môn.

- Người tham gia không phải trả chi phí xét nghiệm: mô bệnh học thực hiện 2 lần, xét nghiệm sinh học phân tử (gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T).

- Nghiên cứu này được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Tất cả các số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Các biến liên tục có phân phối chuẩn, được mô tả dưới dạng số trung bình ($\overline{\times}$) và độ lệch chuẩn (SD), các biến liên tục không phải phân phối chuẩn, mô tả bằng giá trị trung vị và độ phân tán thống kê (khoảng). Các biến phân loại được mô tả dưới dạng các tần số, tỷ lệ phần trăm.

- So sánh đánh giá hiệu quả của biện pháp can thiệp trước và sau điều trị bằng phương pháp so sánh ghép cặp, phi tham số (kiểm định Wilcoxon Signed Ranks Test).

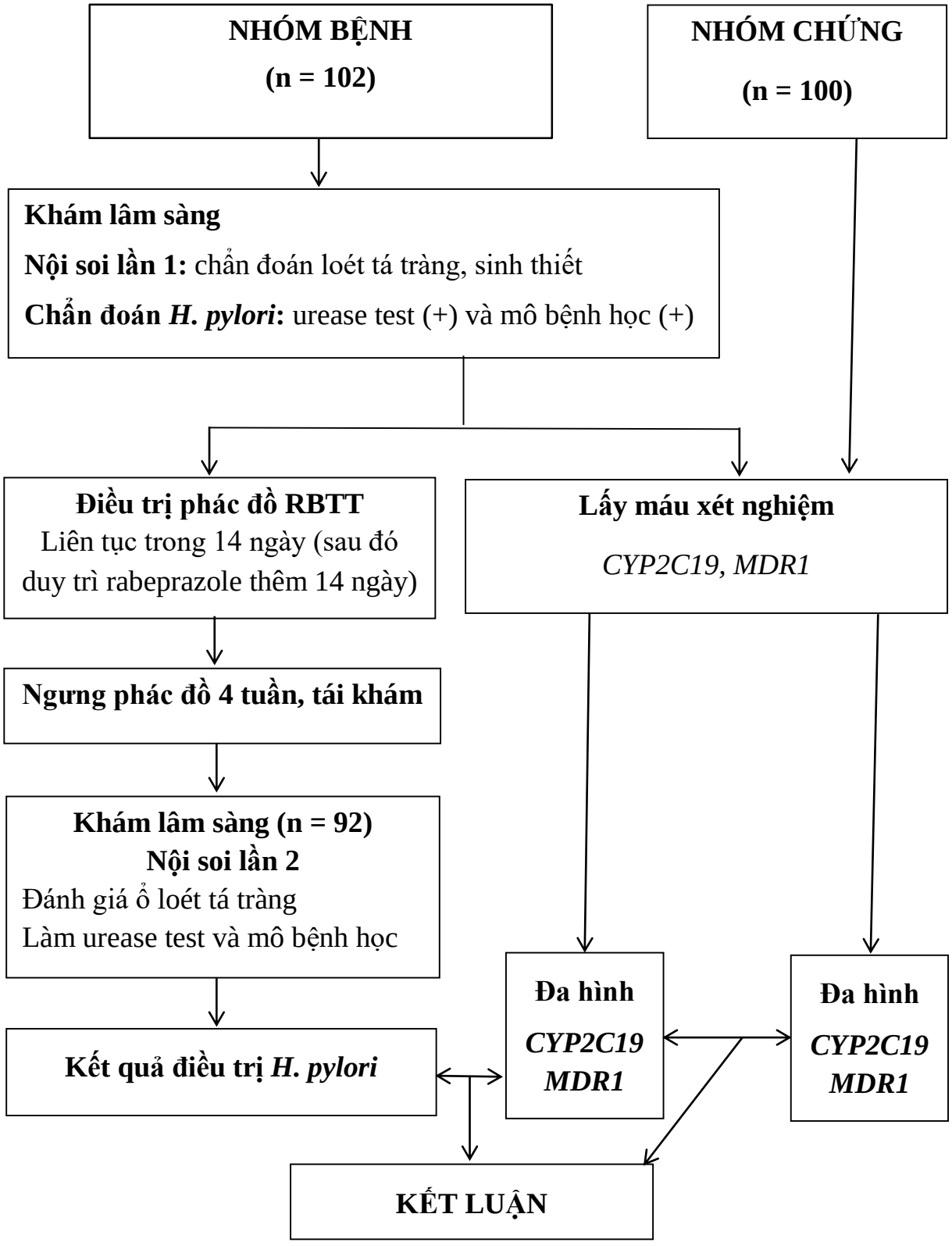
- So sánh đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm nghiên cứu bằng các thuật toán thống kê sau:

- So sánh 2 tỷ lệ: tính tỷ suất chênh OR và kiểm định bằng phép kiểm chi bình phương một phía (Pearson Chi-Square Test) đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của một thông số giữa 2 nhóm. Nếu cỡ mẫu so sánh <5, dùng hiệu chỉnh Fisher (Kiểm định Fisher’s Exact Test).

- So sánh nhiều hơn 2 tỷ lệ: phép kiểm chi bình phương hai phía.

- Phân tích hồi qui đa biến Logistic (Logistic Regression Test) để xác định mối liên quan giữa biến độc lập và biến phụ thuộc.

- Kết quả kiểm định được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi nghiên cứu trên 102 bệnh nhân loét tá tràng nhiễm *H. pylori* và 100 người khỏe mạnh. Điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc trong vòng 14 ngày, duy trì thuốc ức chế bơm proton thêm 14 ngày, tái khám sau khi ngưng thuốc 2 tuần, có 92 bệnh nhân tái khám chiếm tỷ lệ 90,19%.

3.1. Một số đặc điểm chung ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*

3.1.1. Đặc điểm về tuổi, cân nặng và giới

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và cân nặng

Đặc điểm	Tuổi (năm)	Cân nặng (kg)
($\overline{X}$±SD)	43,8±13,9	59,7±8,5
Nhỏ nhất	19	39
Lớn nhất	84	80

Nhận xét:

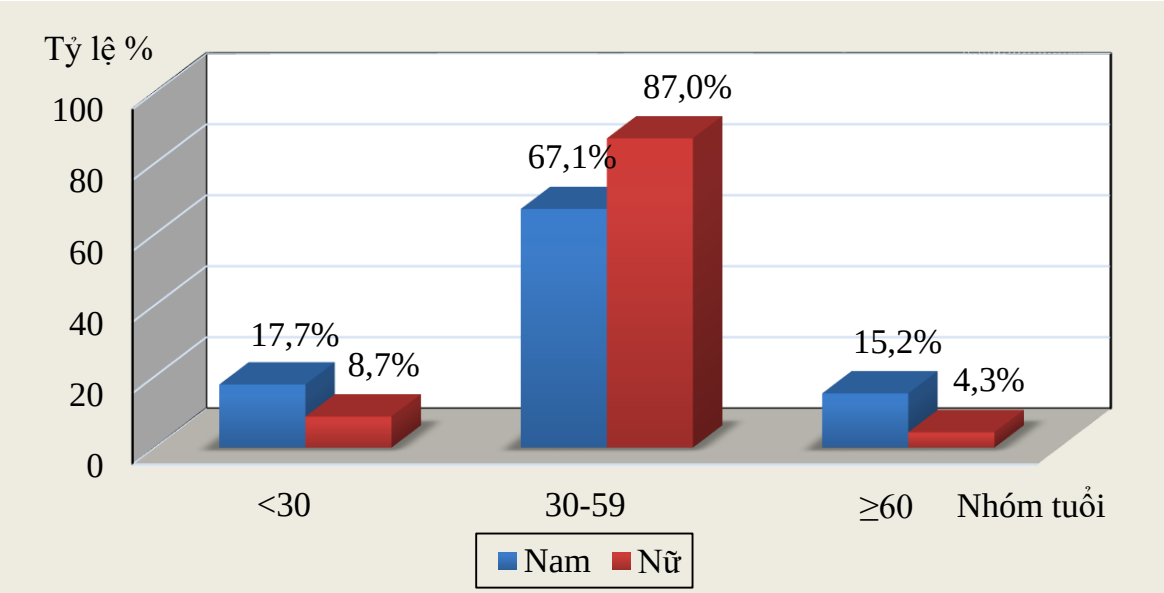
Tuổi trung bình là 43,8±13,9, tuổi lớn nhất 84, nhỏ nhất là 19. Cân nặng trung bình 59,7±8,5kg, lớn nhất là 80kg, nhỏ nhất là 39kg.

Bảng 3.2. Đặc điểm về giới tính

Giới tính	n	Tỷ lệ %	Tỷ số Nam/Nữ
Nam	79	77,5	3,37/1 (79/23)
Nữ	23	22,5	
Tổng cộng	102	100	

Nhận xét:

Ở bệnh nhân loét tá tràng nhiễm *H. pylori*, nam chiếm tỷ lệ 77,5%, nhiều hơn nữ là 22,5%, tỷ số nam/nữ là 3,37/1.

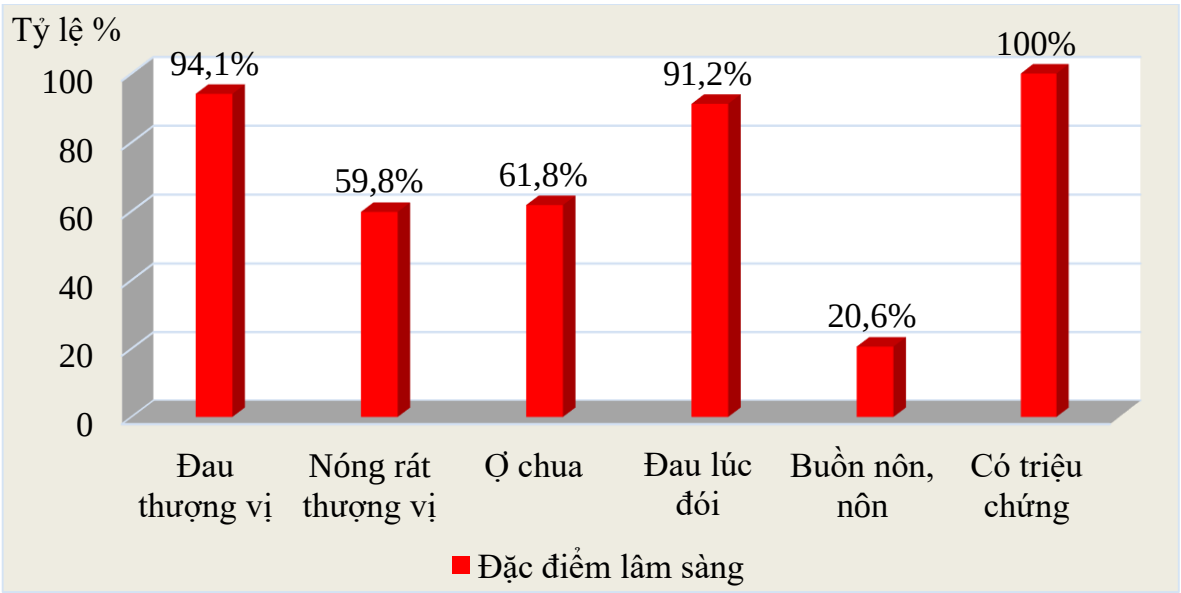


Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính

Nhận xét:

Ở nam và nữ bệnh thường gặp ở nhóm tuổi từ 30-59. Nhóm tuổi dưới 30 và từ 60 trở lên chiếm tỷ lệ thấp.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 3.2. Triệu chứng lâm sàng

Nhận xét:

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau thượng vị chiếm 94,1% và đau lúc đói chiếm 91,2%; ít gặp nhất là buồn nôn, nôn.

Bảng 3.3. Điểm các triệu chứng lâm sàng theo GSRS

Triệu chứng lâm sàng	**n**	**Điểm GSRS**	
		$\overline{\times}$±SD	**95%CI**
Đau thượng vị	96	1,94±0,708	1,79-2,08
Nóng rát thượng vị	61	1,74±0,513	1,61-1,87
Ợ chua	63	1,71±0,521	1,58-1,85
Đau lúc đói	93	1,92±0,663	1,79-2,06
Buồn nôn, nôn	21	1,81±0,814	1,44-2,18
Toàn bộ triệu chứng	**102**	**6,05±2,630**	**5,53-6,57**

GSRS: thang điểm triệu chứng dạ dày ruột

Nhận xét:

Điểm trung bình các triệu chứng lâm sàng theo GSRS, cao nhất là đau thượng vị và đau lúc đói, kế tiếp là buồn nôn, nôn, nóng rát thượng vị, ợ chua.

3.1.3. Hình ảnh nội soi

Bảng 3.4. Vị trí ổ loét tá tràng

Vị trí		**n**	**Tỷ lệ %**
Số bệnh nhân	Hành tá tràng	100	98
	Hành tá tràng và D2 tá tràng	2	2
	Tổng số bệnh nhân	102	100
Số ổ loét	Hành tá tràng	120	98,4
	D2 tá tràng	2	1,6
	Tổng số ổ loét	122	100

Nhận xét:

Bệnh nhân loét tá tràng: chủ yếu ở vị trí hành tá tràng chiếm tỷ lệ 98%, trong khi loét cả hành tá tràng và D2 tá tràng là 2%.

Số lượng ổ loét tá tràng: chủ yếu ở vị trí hành tá tràng là 120 ổ loét, chiếm tỷ lệ 98,4%; chỉ có 2 ổ loét ở D2 tá tràng, chiếm tỷ lệ 1,6%.

Bảng 3.5. Đặc điểm ổ loét hành tá tràng

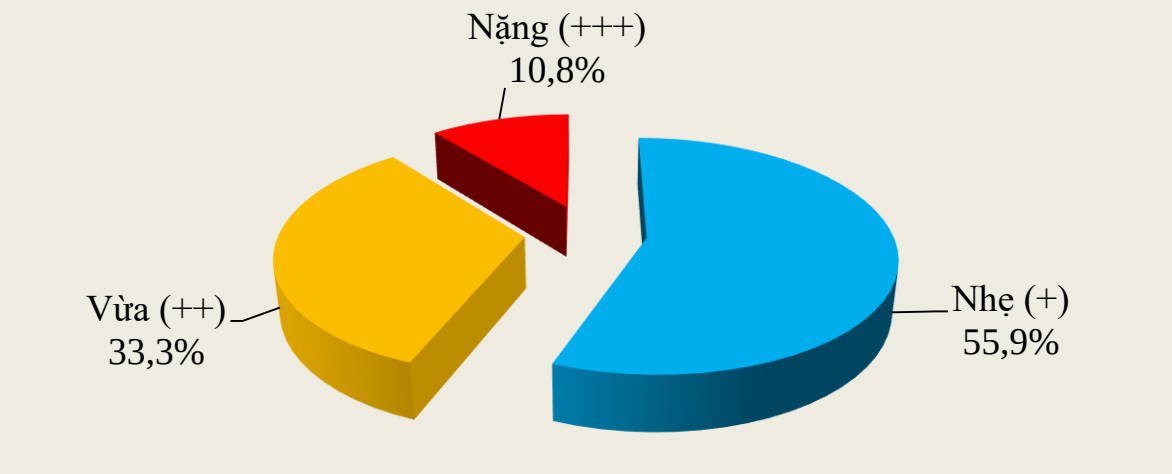
Loét hành tá tràng		n	Tỷ lệ %
Giai đoạn ổ loét theo Sakita T.	A1	56	46,7
	A2	64	53,3
	Tổng số ổ loét	120	100
Vị trí ổ loét	Mặt trước	73	60,8
	Mặt sau	25	20,8
	Đối nhau	22	18,4
	Tổng số ổ loét	120	100
Kích thước ổ loét	5 - 9mm	78	65,0
	10 - 14mm	26	21,7
	≥ 15mm	16	13,3
	Tổng số ổ loét	120	100
Kích thước ổ loét lớn nhất	5 - 9mm	66	64,7
	10 - 14mm	21	20,6
	≥ 15mm	15	14,7
	Tổng số bệnh nhân	102	100
Số lượng ổ loét	1	86	84,3
	2	15	14,7
	≥ 3	1	1,0
	Tổng số bệnh nhân	102	100

Nhận xét:

Ổ loét: vị trí thường gặp ở mặt trước hành tá tràng chiếm 60,8%, kích thước chủ yếu từ 5 - 9mm chiếm 65%, giai đoạn A2 chiếm tỷ lệ 53,3% cao hơn giai đoạn A1 là 46,7%.

Bệnh nhân: kích thước ổ loét lớn nhất ≥ 15mm chiếm tỷ lệ thấp là 14,7%. Đa số bệnh nhân có 1 ổ loét hành tá tràng chiếm 84,3%, rất ít gặp từ 3 ổ loét trở lên.

3.1.4. Mật độ nhiễm Helicobacter pylori



Biểu đồ 3.3. Mật độ nhiễm *H. pylori*

Nhận xét:

Nhiễm *H. pylori* chủ yếu ở mật độ nhẹ là 55,9%, trong khi mật độ nặng là 10,8%.

3.2. Hiệu quả điều trị bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Tetracycline ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*

3.2.1. Hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.6. Hiệu quả điều trị chứng lâm sàng

Hết triệu chứng lâm sàng	**n**	**Tỷ lệ %**
Đau thượng vị	83/86	96,5
Nóng rát thượng vị	50/55	90,9
Ợ chua	41/57	71,9
Đau lúc đói	2/85	96,5
Buồn nôn, nôn	19/21	90,5
Toàn bộ triệu chứng	75/92	81,5

Nhận xét:

81,5% bệnh nhân hết toàn bộ triệu chứng lâm sàng sau điều trị. Hết đau thượng vị và hết đau lúc đói chiếm tỷ lệ cao.

Bảng 3.7. Điểm GSRS các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Triệu chứng lâm sàng	**n**	**Điểm GSRS**		p
		Trước điều trị	**Sau điều trị**	
Đau thượng vị	86	1,97±0,710	0,047±0,262	<0,01[d]
Nóng rát thượng vị	55	1,73±0,525	0,091±0,290	<0,01[d]
Ợ chua	57	1,72±0,526	0,298±0,566	<0,01[d]
Đau lúc đói	85	1,94±0,679	0,047±0,263	<0,01[d]
Buồn nôn, nôn	21	1,81±0,814	0,143±0,478	<0,01[d]
Toàn bộ triệu chứng	**92**	**6,14±2,720**	**0,370±1,066**	**<0,01[d]**
- Đâu [d]: *Wilcoxon Signed Ranks Test* - *GSRS: Thang điểm triệu chứng dạ dày ruột*				

Nhận xét:

Điểm trung bình các triệu chứng lâm sàng sau điều trị theo thang điểm GSRS, cao nhất là ợ chua (0,298±0,566), các triệu chứng lâm sàng như đau thượng vị, nóng rát thượng vị, đau lúc đói, đau lúc đói có điểm GSRS thấp hơn. Điểm GSRS trung bình toàn bộ triệu chứng là 0,370±1,066.

Điểm trung bình các triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS sau điều trị thấp hơn so với trước điều trị, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

3.2.2. Hình ảnh nội soi sau điều trị

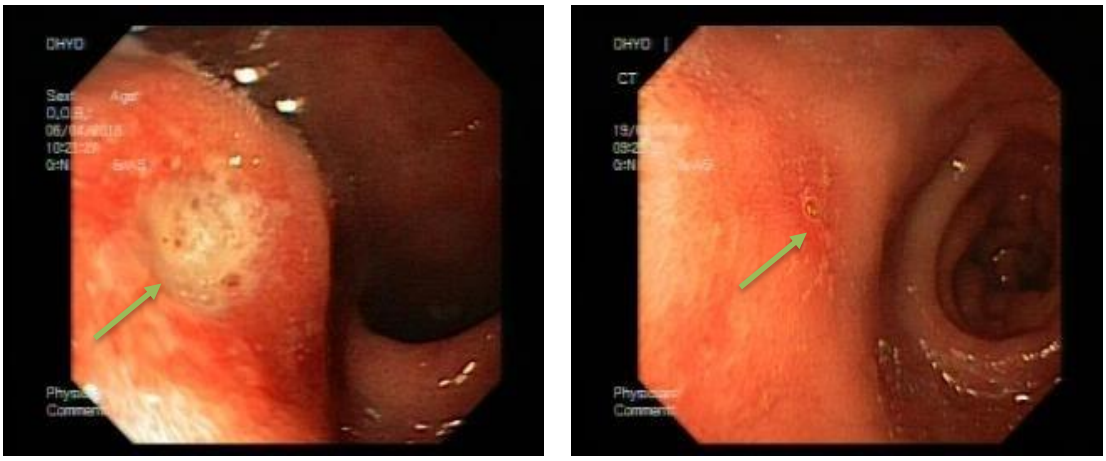
Có 92 bệnh nhân tái khám sau điều trị và tổng cộng 112 ổ loét, trong đó 110 ổ loét hành tá tràng và 2 ổ loét D2 tá tràng.

Bảng 3.8. Giai đoạn ổ loét tá tràng trên nội soi trước và sau điều trị

Giai đoạn ổ loét tá tràng theo Sakita T.		**Trước điều trị**		**Sau điều trị**	
		n	**Tỷ lệ %**	**n**	**Tỷ lệ %**
Loét hành tá tràng					
Giai đoạn hoạt động	A1	53	48,2	1	0,9
	A2	57	51,8	1	0.9
Giai đoạn loét đang liền sẹo	H1	0	0,0	0	0,0
	H2	0	0,0	1	0,9
Giai đoạn liền sẹo ổ loét	S1	0	0,0	27	24,5
	S2	0	0,0	80	72,7
Tổng số ổ loét		110	100	110	100
Loét D2 tá tràng					
Giai đoạn hoạt động	A1	0	0,0	0	0,0
	A2	2	100	0	0,0
Giai đoạn loét đang liền sẹo	H1	0	0,0	0	0,0
	H2	0	0,0	0	0,0
Giai đoạn liền sẹo ổ loét	S1	0	0,0	1	50,0
	S2	0	0,0	1	50,0
Tổng số ổ loét		2	100	2	100

Nhận xét:

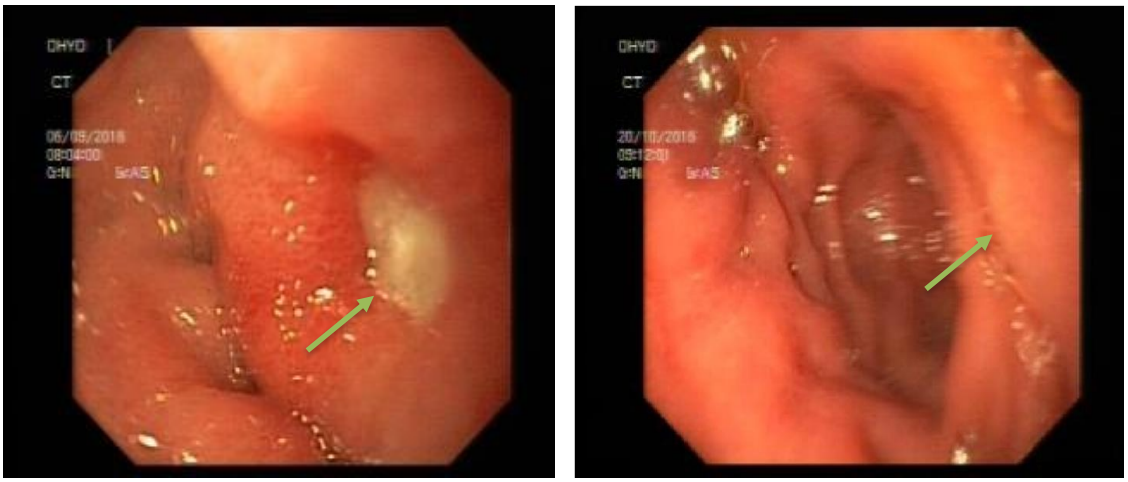
Sau điều trị ổ loét hành tá tràng chủ yếu ở giai đoạn liền sẹo S1 và S2. 2 ổ loét D2 tá tràng sau điều trị đều ở giai đoạn liền sẹo S1 và S2.



Trước điều trị (06/04/2016)	**Sau điều trị (19/05/2016)**
Ổ loét 9mm, giai đoạn A1	Liền sẹo ổ loét, giai đoạn S1

Hình 3.1. Ổ loét mặt trước hành tá tràng

(Bệnh nhân Ngô Việt H., nam, 19 tuổi. Nhóm bệnh - Số nghiên cứu 069)



Trước điều trị (06/09/2016)	**Sau điều trị (20/10/2016)**
Ổ loét 10mm, giai đoạn A1	Liền sẹo ổ loét, giai đoạn S2

Hình 3.2. Ổ loét mặt sau hành tá tràng

(Bệnh nhân Nguyễn Ngọc Q., nam, 32 tuổi. Nhóm bệnh - Số nghiên cứu 094)

3.2.3. Kết quả điều trị ổ loét tá tràng

Bảng 3.9. Kết quả điều trị ổ loét tá tràng

Kết quả điều trị		Theo PP			Theo ITT		
		n	%	95%Cl	n	%	95%Cl
Số bệnh nhân	Liền sẹo	89	96,7	92,4-100	89	87,3	80,4-91,3
	Không liền sẹo	3	3,3		13	12,7	
	Tổng cộng	92	100		102	100	
Số ổ loét	Liền sẹo	109	97,3	93,8-99,1	109	89,3	83,6-94,3
	Không liền sẹo	3	2,7		13	10,7	
	Tổng cộng	112	100		122	100	

Nhận xét:

Số bệnh nhân liền sẹo ổ loét tá tràng sau điều trị theo PP chiếm tỷ lệ cao là 96,7% và theo ITT là 87,3%.

Liền sẹo ổ loét tá tràng theo PP chiếm tỷ lệ cao là 97,3% và theo ITT là 89,3%.

3.2.4. Kết quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

Bảng 3.10. Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*

Kết quả điều trị	Theo PP			Theo ITT		
	n	%	95%Cl	n	%	95%Cl
Thành công	84	91,3	84,8-96,7	84	82,4	74,5-89,2
Thất bại	8	8,7		18	17,6	
Tổng cộng	92	100		102	100	

Nhận xét:

Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* theo đề cương nghiên cứu (PP: Per Protocol) cao chiếm 91,3 % và theo ý định điều trị (ITT: intention to treat) là 82,4%.

Bảng 3.11. Phân bố kết quả điều trị *H. pylori* theo mật độ nhiễm *H. pylori*

Kết quả điều trị *H. pylori*	**Mật độ nhiễm *H. pylori***						**p**
	Nhẹ		**Vừa**		**Nặng**		
	n	%	n	%	n	%	
Thành công	48	94,1	28	90,3	8	80,0	0,340[b]
Thất bại	3	5,9	3	9,7	2	20,0	
Tổng cộng	51	100	31	100	10	100	
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test							

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân nhiễm *H. pylori* mật độ nhẹ có tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* là 94,1%, cao hơn nhóm có mật độ vừa là 90,3% và nhóm có mật độ nặng là 80%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với (p>0,05).

Bảng 3.12. Phân bố kết quả điều trị *H. pylori* theo nhóm tuổi

Kết quả điều trị *H. pylori*	**Nhóm tuổi**						**p**
	<30		**30-60**		**>60**		
	n	%	n	%	n	%	
Thành công	14	93,3	61	91,0	9	90,0	0,949[b]
Thất bại	1	6,7	6	9,0	1	10.0	
Tổng cộng	15	100	67	100	10	100	
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test							

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân < 30 tuổi có tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* là 93,3%, cao hơn nhóm tuổi từ 30-60 là 91,0% và nhóm tuổi > 60 là 90%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với (p>0,05).

Bảng 3.13. Phân bố kết quả điều trị *H. pylori* theo giới tính

Kết quả điều trị *H. pylori*	**Giới**				**p**	**OR (95%CI)**
	Nam		**Nữ**			
	n	**%**	**n**	**%**		
Thành công	72	96,0	12	70,6	**0,005[a]**	**10,0 (2,109-47,415)**
Thất bại	3	4,0	5	29,4		
Tổng cộng	75	100	17	100		
Dấu [a]: Fisher's Exact Test						

Nhận xét:

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở bệnh nhân nam loét tá tràng là 96,0% cao hơn ở bệnh nhân nữ là 70,6%. Ở bệnh nhân nữ, có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 10 lần so với bệnh nhân nam (95%CI: 2,109-47,415), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với (p<0,05).

3.2.5. Tác dụng phụ của phác đồ RBTT

Bảng 3.14. Tác dụng phụ của phác đồ RBTT

Tác dụng phụ	**n**	**Tỷ lệ %**
Có	22	23,9
Không	70	76,1
Tổng cộng	92	100

Nhận xét:

Có 22 bệnh nhân có tác dụng phụ khi dùng thuốc điều trị theo phác đồ RBTT chiếm 23,9%.

Bảng 3.15. Triệu chứng tác dụng phụ của phác đồ RBTT

Triệu chứng tác dụng phụ	n	Tỷ lệ %
Buồn nôn	11	50,0
Nôn	2	9,1
Tiêu chảy	2	9,1
Táo bón	3	13,6
Đau đầu	4	18,2

Nhận xét:

Tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn chiếm tỷ lệ 50,0%, kế đến là đau đầu, tiêu chảy, nôn và táo bón.

3.3. Phân bố đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T

3.3.1. Đặc điểm về giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.16. Đặc điểm về giới của nhóm bệnh và nhóm chứng

Giới	Nhóm chứng		Nhóm bệnh		p	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Nam	69	69,0	79	77,5	0,175[b]	0,648 (0,346-1,215)
Nữ	31	31,0	23	22,5		
Tổng	100	100	102	100		
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test						

Nhận xét:

Nhóm chứng có tỷ lệ nam là 69,0%, nữ là 31,0%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ giới tính nam và nữ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

3.3.2. Phân bố đa hình gen CYP2C19 ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.17. Phân bố allele *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Allele *CYP2C19*		**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
*1	Không	58	29,0	59	28,9	0,986[b]	1,004 (0,653-1,543)
	Có	142	71,0	145	71,1		
*2	Không	143	71,5	153	75,0	0,427[b]	0,836 (0,538-1,300)
	Có	57	28,5	51	25,0		
*3	Không	199	99,5	196	96,1	**0,037[a]**	**8,122** (1,006-65,551)
	Có	1	0,5	8	3,9		

Dấu [a]: Fisher's Exact Test

Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test

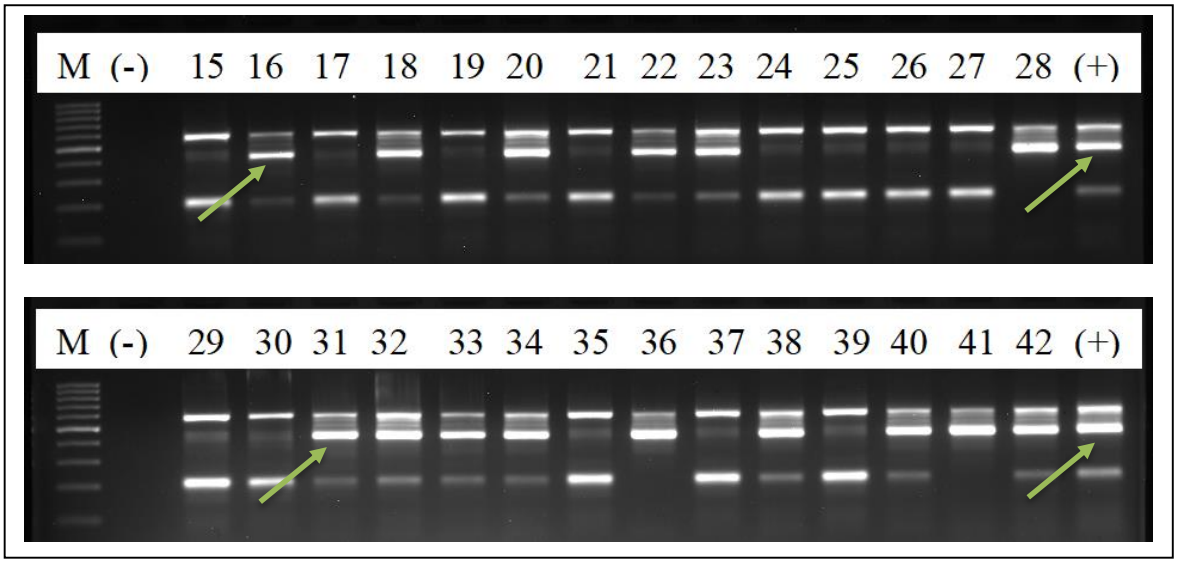
**1: No variant, *2: c.681G>A, *3: c636G>A*

Nhận xét:

Ở nhóm bệnh có tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 71,1% cao hơn allele *CYP2C19**2 là 25,0% và allele *CYP2C19**3 là 3,9%.

Tỷ lệ allele *CYP2C19**1, *CYP2C19**2 ở nhóm bệnh và nhóm chứng không có sự khác biệt, với p>0,05.

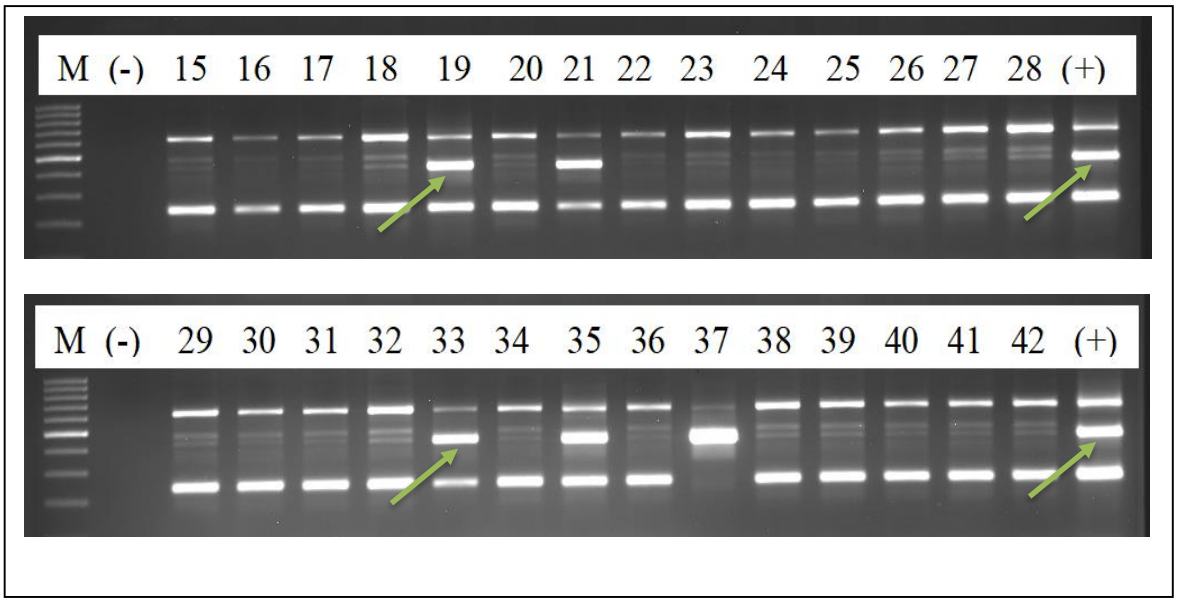
Tỷ lệ allele *CYP2C19**3 ở nhóm bệnh cao gấp 8,122 lần so với nhóm chứng (95%CI: 1,006-65,551), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



Hình 3.3. Kết quả PCR gen *CYP2C19**2

(Nhóm bệnh - Số nghiên cứu từ 015 đến 028)

Bệnh nhân có số nghiên cứu 016, 018, 020, 022, 023, 028, 031, 032, 033, 034, 036, 038, 040, 041, 042 có allele *CYP2C19**2



Hình 3.4. Kết quả PCR gen *CYP2C19**3

(Nhóm bệnh - Số nghiên cứu từ 015 đến 028)

Bệnh nhân có số nghiên cứu 019, 021, 033, 035, 037 có allele *CYP2C19**3

Bảng 3.18. Phân bố allele *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới

Allele *CYP2C19*		**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
Nam							
*1	Không	35	25,4	48	30,4	0,338[b]	0,779 (0,467-1,299)
	Có	103	74,6	110	69,6		
*2	Không	104	75,4	116	73,4	0,702[b]	1,108 (0,656-1,870)
	Có	34	24,6	42	26,6		
*3	Không	137	99,3	152	96,2	0,127[a]	5,408 (0,643-45,487)
	Có	1	0,7	6	3,8		
Nữ							
*1	Không	23	37,1	11	23,9	0,145[b]	1,876 (0,801-4,395)
	Có	39	62,9	35	76,1		
*2	Không	39	62,9	37	80,4	**0,048[b]**	**0,412** (0,169-1,007)
	Có	23	37,1	9	19,6		
*3	Không	62	100	44	95,7	0,179[a]	
	Có	0	0,0	2	4,3		

Dấu [a]: Fisher's Exact Test
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test
**1: No variant, *2: c.681G>A, *3: c636G>A*

Nhận xét:

Ở giới nam, allele *CYP2C19**1 chiếm tỷ lệ cao là 69,6%, trong khi allele *CYP2C19**2 và *CYP2C19**3 là 26,6% và 3,8%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *CYP2C19**1, *2, *3 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

Ở giới nữ: không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *CYP2C19**1 và *3 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05). Tỷ lệ allele *CYP2C19**2 ở nhóm bệnh là 19,6%, thấp hơn so với nhóm chứng là 37,1%, với p<0,05.

Bảng 3.19. Phân bố kiểu gen *CYP2C19* ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Kiểu gen *CYP2C19*	**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
*1/*1	48	48,0	51	50,0	0,370[b]
*1/*2	45	45,0	39	38,2	
*1/*3	1	1,0	4	3,9	
*2/*2	6	6,0	5	4,9	
*2/*3	0	0,0	2	2,0	
*3/*3	0	0,0	1	1,0	
Tổng cộng	100	100	102	100	
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test					

Nhận xét:

Ở nhóm bệnh, tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19**1/*1 là 50%, *1/*2 là 38,2% cao hơn các kiểu gen *1/*3 là 3,9%, *2/*2 là 4,9%, *2/*3 là 2,0% và *3/*3 là 1,0%.

Ở nhóm chứng, tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19* chủ yếu là kiểu gen *1/*1 và *1/*2, các kiểu gen còn lại

Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu *CYP2C19* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.20. Phân bố kiểu hình CYP2C19 ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Kiểu hình CYP2C19		**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
EM	Không	52	52,0	51	51,0	0,776[b]	1,083 (0,624-1,881)
	Có	48	48,0	51	50,0		
IM	Không	54	54,0	59	57,8	0,582[b]	0,856 (0,491-1,492)
	Có	46	46,0	43	42,2		
PM	Không	94	94,0	96	92,2	0,606[b]	1,333 (0,445-3,991)
	Có	6	6,0	8	7,8		
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test							

Nhận xét:

Ở nhóm bệnh, tỷ lệ gen *CYP2C19* có kiểu hình EM là 50,0%, IM là 42,2% và PM là 7,8%.

Ở nhóm chứng, tỷ lệ gen *CYP2C19* có kiểu hình EM là 48,0%, IM là 46,0% và PM là 6,0%.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu hình EM, IM, PM của gen *CYP2C19* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.21. Phân bố kiểu hình CYP2C19 ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới

Kiểu hình CYP2C19		**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
Nam							
EM	Không	34	49,3	40	50,6	0,869[b]	0,947 (0,496-1,807)
	Có	35	50,7	39	49,4		
IM	Không	36	52,2	47	59,5	0,371[b]	0,743 (0,387-1,425)
	Có	33	47,8	32	40,5		
PM	Không	68	98,6	71	89,9	**0,037[a]**	**7,662** (0,933-62,901)
	Có	1	1,4	8	10,1		
Nữ							
EM	Không	18	58,1	11	47,8	0,456[b]	1,51 (0,520-4,472)
	Có	13	41,9	12	52,2		
IM	Không	18	58,1	12	52,2	0,667[b]	1,269 (0,429-3,758)
	Có	13	41,9	11	47,8		
PM	Không	26	83,9	23	100	0,064[a]	
	Có	5	16,1	0	0,0		

Dấu [a]: Fisher's Exact Test
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test

Nhận xét:

Ở giới nam không có sự khác biệt về phân bố tỷ lệ kiểu hình EM, IM của gen *CYP2C19* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05). Tỷ lệ kiểu hình PM của gen *CYP2C19* ở nhóm bệnh cao gấp 7,662 lần so với nhóm chứng (95%CI: 0,933-62,901), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Ở giới nữ không có sự khác biệt về phân bố tỷ lệ kiểu hình EM, IM, PM của gen *CYP2C19* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

3.3.3. Phân bố đa hình gen MDR1 C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.22. Phân bố allele *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Allele *MDR1* C3435T	**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
	n	**%**	**n**	**%**		
3435C	126	63,0	138	67,6	0,326[b]	0,814 (0,540-1,228)
3435T	74	37,0	66	32,4		
Tổng	200	100	204	100		
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test						

Nhận xét:

Ở nhóm bệnh, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C là 67,6% cao hơn allele *MDR1* 3435T là 32,4%.

Ở nhóm chứng, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C là 63,0% cao hơn allele *MDR1* 3435T là 37,0%.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *MDR1* 3435C, 3435T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.23. Phân bố allele *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới

Giới	**Allele *MDR1***	**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
Nam	3435C	84	60,9	102	64,6	0,513[b]	0,854 (0,533-1,370)
	3435T	54	39,1	56	35,4		
	Tổng	138	100	158	100		
Nữ	3435C	42	67,7	36	78,3	0,227[b]	0,853 (0,242-1,406)
	3435T	20	32,3	10	21,7		
	Tổng	62	100	46	100		
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test							

Nhận xét:

Ở giới nam, nhóm bệnh có tỷ lệ allele *MDR1* 3435C là 66,4%, 3435T là 35,4%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *MDR1* 3435C, 3435T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

Ở giới nữ, nhóm bệnh có tỷ lệ allele *MDR1* 3435C là 78,3%, 3435T là 21,7%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *MDR1* 3435C, 3435T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

Bảng 3.24. Phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng

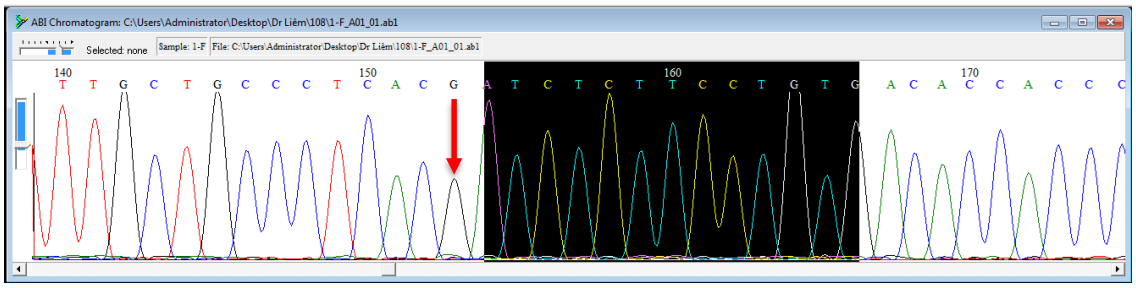
Kiểu gen *MDR1* C3435T		**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
3435C/C	Không	59	59,0	53	52,0	0,341[b]	1,33 (0,763-2,321)
	Có	41	41,0	49	48,0		
3435T/T	Không	56	56,0	62	60,8	0,490[b]	0,821 (0,469-1,438)
	Có	44	44,0	40	39,2		
3435T/T	Không	85	85,0	89	87,3	0,643[b]	0,828 (0,372-1,842)
	Có	15	15,0	13	12,7		
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test							

Nhận xét:

Ở nhóm bệnh, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C chiếm 48,0%, 3435C/T là 39,2% và 3435T/T là 12,7%.

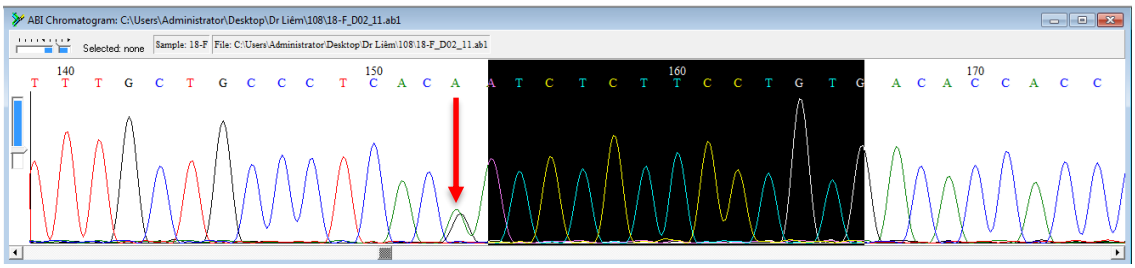
Ở nhóm chứng, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C chiếm 41,0%, 3435C/T là 44,0% và 3435T/T là 15,0%.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T, 3435T/T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).



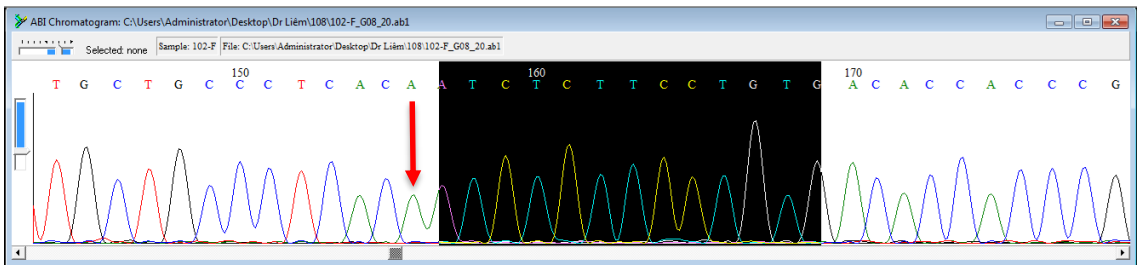
Hình 3.5. Kết quả giải trình tự gen *MDR1* 3435C/C

(Bệnh nhân Đoàn Ngọc T., nam, 33 tuổi. Nhóm bệnh - Số nghiên cứu 001)



Hình 3.6. Kết quả giải trình tự gen *MDR1* 3435C/T

(Bệnh nhân Phan Thị Ngọc A., nữ, 62 tuổi. Nhóm bệnh - Số nghiên cứu 018)



Hình 3.7. Kết quả giải trình tự gen *MDR1* 3435T/T

(Bệnh nhân Hồ Ngọc N., nam, 42 tuổi. Nhóm bệnh - Số nghiên cứu 102)

Bảng 3.25. Phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới

Kiểu gen *MDR1* C3435T		**Nhóm chứng**		**Nhóm bệnh**		**p**	**OR (95%CI)**
		n	**%**	**n**	**%**		
Nam							
3435C/C	Không	42	60,9	44	55,7	0,525[b]	1,237 (0,642-2,385)
	Có	27	39,1	35	44,3		
3435T/T	Không	39	56,5	47	59,5	0,715[b]	0,885 (0,460-1,703)
	Có	30	43,5	32	40,5		
3435T/T	Không	57	82,6	67	84,4	0,717[b]	0,851 (0,355-2,040)
	Có	12	17,4	12	15,2		
Nữ							
3435C/C	Không	17	54,8	9	39,1	0,253[b]	1,889 (0,631-5,653)
	Có	14	45,2	14	60,9		
3435T/T	Không	17	54,8	15	65,2	0,443[b]	0,648 (0,213-1,969)
	Có	14	45,2	8	34,8		
3435T/T	Không	28	90,3	22	95,7	0,628[a]	0,424 (0,041-4,365)
	Có	3	9,7	1	4,3		
Dấu [a]: Fisher's Exact Test *Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test*							

Nhận xét:

Ở nam, nhóm bệnh có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 44,3%, 3435C/T là 40,5% và 3435T/T là 15,2%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T, 3435T/T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p<0,05).

Ở nữ, nhóm bệnh có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 60,9%, 3435C/T là 34,8% và 3435T/T là 4,3%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T, 3435T/T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p<0,05).

3.4. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19*, *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori*

3.4.1. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với hiệu quả điều trị Helicobacter pylori

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa các kiểu hình CYP2C19 với kết quả điều trị *H. pylori*

Kiểu hình CYP2C19	**Kết quả điều trị *H. pylori***				**p**
	Thành công (84)		**Thất bại (8)**		
	n	**%**	**n**	**%**	
EM	42	87,5	6	12,5	0,353[b]
IM	34	94,4	2	5,6	
PM	8	100	0	0,0	
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test					

Nhận xét:

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình EM, IM và PM của gen *CYP2C19* tương ứng là 87,5%, 94,4% và 100%. Không sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa kiểu hình CYP2C19 (p>0,05).

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa các nhóm kiểu hình CYP2C19 với kết quả điều trị *H. pylori*

Kiểu hình CYP2C19	**Kết quả điều trị *H. pylori***				**p**	**OR (95%CI)**
	Thành công		**Thất bại**			
	n	**%**	**n**	**%**		
IM+PM	42	95,5	2	4,5	0,271[a]	3,0 (0,572-15,722)
EM	42	87,5	6	12,5		
EM+PM	50	89,3	6	10,7	0,475[a]	0,49 (0,093-2,574)
IM	34	94,4	2	5,6		
EM+IM	76	90,5	8	9,5	1,000[a]	
PM	8	100	0	0,0		
Dấu [a]: Fisher's Exact Test						

Nhận xét:

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở bệnh nhân có kiểu hình IM+PM, EM+PM và EM+IM của gen *CYP2C19* tương ứng là 95,5%, 89,3% và 90,5%. Không sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa bệnh nhân có kiểu hình EM, IM và PM với nhóm kiểu hình IM+PM, EM+PM, EM+IM tương ứng của gen *CYP2C19* (p>0,05).

3.4.2. Mối liên quan giữa đa hình gen MDR1 C3435T với hiệu quả điều trị Helicobacter pylori

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa các kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *H. pylori*

Kiểu gen *MDR1* C3435T	**Kết quả điều trị *H. pylori***				**p**
	Thành công (84)		**Thất bại (8)**		
	n	**%**	**n**	**%**	
3435C/C	40	87,0	6	13,0	0,273[b]
3435C/T	34	97,1	1	2,9	
3435T/T	10	90,9	1	9,1	
Dấu [b]: Pearson Chi-Square Test					

Nhận xét:

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T tương ứng là 87,0%, 97,1% và 90,9%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa kiểu gen *MDR1* C3435T (p>0,05).

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *H. pylori*

Kiểu gen *MDR1* C3435T	**Kết quả điều trị *H. pylori***				**p**	**OR (95%CI)**
	Thành công		**Thất bại**			
	n	**%**	**n**	**%**		
3435C/T+T/T	44	95,7	2	4,3	0,267[a]	3,3 (0,630-17,297)
3435C/C	40	87,0	6	13,0		
3435C/C+T/T	50	87,7	7	12,3	0,149[a]	0,21 (0,025-1,786)
3435C/T	34	97,1	1	2,9		
3435C/C+C/T	74	91,4	7	8,6	1,000[a]	1,057 (0,118-9,511)
3435T/T	10	90,9	1	9,1		
Dấu [a]: Fisher's Exact Test						

Nhận xét:

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/T+T/T, 3435C/C+T/T và 3435C/C+C/T tương ứng là 95,7%, 87,7% và 91,4%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T với nhóm kiểu gen *MDR1* 3435C/T+T/T, 3435C/C+T/T và 3435C/C+C/T tương ứng (p>0,05).

3.4.3. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 + MDR1 C3435T với kết quả điều trị Helicobacter pylori

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 + kiểu gen *MDR1* C3435T với kết quả điều trị *H. pylori*

Kiểu hình CYP2C19 + kiểu gen *MDR1* C3435T		**Kết quả điều trị *H. pylori***		**p**	**OR (95%CI)**
		Thành công n (%)	**Thất bại n (%)**		
EM + C/C	Không	64 (95,5)	3 (4,5)	**0,032[a]**	**5,333 (1,170-24,309)**
	Có	20 (80,0)	5 (20,0)		
EM + (C/C+C/T)	Không	50 (94,3)	3 (5,7)	0,277[a]	2,451 (0,549-10,943)
	Có	34 (87,2)	5 (12,8)		
EM + (C/C+T/T)	Không	56 (96,5)	2 (3,5)	**0,048[a]**	**6,0 (1,137-31,662)**
	Có	28 (82,4)	6 (17,6)		
EM + (C/T+T/T)	Không	62 (89,9)	7 (10,1)	0,674[a]	0,403 (0,047-3,460)
	Có	22 (95,7)	1 (4,3)		
(IM+PM) + C/C	Không	64 (90,1)	7 (9,9)	0,677[a]	0,457 (0,053-3,943)
	Có	20 (95,2)	1 (4,8)		
(IM+PM) + (C/T+T/T)	Không	62 (89,9)	7 (10,1)	0,674[a]	0,403 (0,047-3,460)
	Có	22 (95,7)	1 (4,3)		
Dấu [a]: Fisher's Exact Test					

Nhận xét:

Bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 5,333 lần so với bệnh nhân không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên (95%CI: 1,170-24,309), với p<0,05.

Bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435(C/C+TT) có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 6 lần so với bệnh nhân không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên (95%CI: 1,137-31,662), với p<0,05.

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C, tuổi, giới và mật độ *H. pylori* với kết quả điều trị *H. pylori*

Biến độc lập (n=92)	**Kết quả điều trị *H. pylori***	
	P	**OR (95%CI)**
Tuổi ≥ 60	0,528	0,127 (0,127-55,984)
Giới nữ	**0,003**	**18,385 (2,632-128,405)**
Mật độ *H. pylori* vừa và nặng	0,091	5,711 (0,759-42,994)
Kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C	**0,014**	**12,623 (1,676-95,087)**
Phân tích hồi qui đa biến Logistic (Logistic Regression Test)		

Nhận xét:

Ở bệnh nhân nữ, có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 18,385 lần so với bệnh nhân nam, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với ($p<0,05$).

Bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 12,623 lần so với bệnh nhân không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435(C/C+T/T), tuổi, giới và mật độ *H. pylori* với kết quả điều trị *H. pylori*

Biến độc lập (n=92)	**Kết quả điều trị *H. pylori***	
	p[c]	**OR (95%CI)**
Tuổi ≥ 60	0,633	2,275 (0,078-66,112)
Giới nữ	**0,004**	**34,114 (3,020-385,315)**
Mật độ *H. pylori* vừa và nặng	0,097	7,680 (0,690-85,494)
Kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435(C/C+T/T)	**0,019**	**20,948 (1,657-264,883)**
Dấu [c]: Hồi qui đa biến Logistic (Logistic Regression Test)		

Nhận xét:

Ở bệnh nhân nữ, có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 34,114 lần so với bệnh nhân nam, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với (p<0,05).

Bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 20,948 lần so với bệnh nhân không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*

4.1.1. Đặc điểm về tuổi, cân nặng và giới

Ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* có một số đặc điểm:

Tuổi trung bình là 43,8±13,9, nhỏ nhất là 19 tuổi, lớn nhất là 84 tuổi (Bảng 3.1). Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), tuổi trung bình ở bệnh nhân loét tá tràng có *H. pylori* dương tính là 38,99±12,96 [111], tuổi trung bình của hai nghiên cứu tương đồng với nhau có thể do nghiên cứu trên cùng đối tượng bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* và cùng bệnh nhân là người Việt Nam. Tuổi trung bình thấp hơn nghiên cứu của Furuta T. và CS (2007) ở Nhật, tuổi trung bình ở bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*, loét tá tràng là 49,1±16,6, loét dạ dày là 54,8±14,4 và viêm dạ dày là 54,2±12,7 [9]. Sự khác biệt về tuổi trung bình này có thể do khác nhau về vị trí địa lý và dân tộc giữa Việt Nam và Nhật.

Nhóm tuổi thường gặp là từ 30-59 ở nam chiếm 67,1% và nữ chiếm 87%. Nhóm tuổi dưới 30 và từ 60 trở lên có tỷ lệ thấp (Biểu đồ 3.1). Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, nhóm tuổi dưới 30 và trên 60 ở nam và nữ đều chiếm tỷ lệ thấp hơn nhóm từ 30-59 tuổi [111]. Phân bố bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* theo nhóm tuổi của hai nghiên cứu tương đồng với nhau có thể do giống nhau về đối tượng bệnh nhân và cùng ở Việt Nam.

Cân nặng trung bình là 59,7±8,5 kg (Bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu ở một số quốc gia Châu Á. Theo nghiên cứu của Furuta T. và CS (2007) ở Nhật, cân nặng trung bình ở bệnh nhân có nhiễm *H. pylori* loét tá tràng là 61,9±11,4 kg, loét dạ dày là 62,0±10,0 kg và viêm dạ dày là

60,1±8,5 kg [9]. Theo nghiên cứu của Furuta T. và CS(2004) ở Nhật, cân nặng trung bình ở bệnh nhân có nhiễm *H. pylori* loét tá tràng là 64,0±8,4 kg, loét dạ dày là 63,0±8,8 kg và viêm dạ dày 60,7±9,5 kg [112]. Theo nghiên cứu của Lee Y.W.V. và CS (2010) ở Trung Quốc trên bệnh nhân có triệu chứng khó tiêu không do loét có nhiễm *H. pylori*, cân nặng trung bình là 60,76±11,68 kg [113]. Các nghiên cứu trên có kết quả cân nặng trung bình ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* tương đồng với nhau có thể do có đối tượng nghiên cứu giống nhau và cùng ở khu vực Châu Á, vì vậy bệnh nhân có trọng lượng cơ thể trung bình gần tương đồng với nhau.

Giới tính, nam chiếm tỷ lệ 77,5% nhiều hơn nữ chiếm 22,5% (Bảng 3.2). Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Vũ Thị Lừu (2011), ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, nam chiếm 56,1% cao hơn ở nữ là 43,9% [114]. Kết quả chưa phù hợp với nghiên cứu của Bùi Hữu Hoàng (2011), ở bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ nam là 42,5% thấp hơn ở nữ là 57,5% trong nhóm điều trị theo phác đồ nối tiếp và trong nhóm điều trị theo phác đồ chuẩn: tỷ lệ nam là 27,5% và nữ là 72,5% [115]. Sự khác biệt về tỷ lệ này có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, tác giả Bùi Hữu Hoàng nghiên cứu trên bệnh nhân có nhiễm *H. pylori* bao gồm cả viêm, loét dạ dày - tá tràng. Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Furuta T. và CS (2007) ở Nhật, ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ nam là 76% và nữ là 24% [9]. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu cao hơn nghiên cứu của Lee Y.W.V. và CS (2010) ở Trung Quốc trên bệnh nhân có khó tiêu không do loét có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ nam là 33,3% và nữ là 66,7% [113]. Sự khác biệt về giới tính giữa hai nghiên cứu có thể do khác nhau về đối tượng bệnh nhân giữa hai nghiên cứu là loét tá tràng và khó tiêu không do loét.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước điều trị: thường gặp là đau thượng vị chiếm 94,1% và đau lúc đói chiếm 91,2%, ít gặp hơn là nóng rát thượng vị

và ợ chua, ít gặp nhất là buồn nôn, nôn. 100% bệnh nhân có ít nhất 1 trong 5 triệu chứng lâm sàng trên (Biểu đồ 3.2). Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* đau thượng vị chiếm 95,7%, nóng rát thượng vị chiếm 47,9%, ợ chua chiếm 30,9%, đau lúc đói chiếm 34,0%, buồn nôn, nôn chiếm 26,6%. Triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* là đau thượng vị [111]. Theo nghiên cứu của Vũ Thị Lừu (2011) ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, đau thượng vị chiếm 84,4% (56/66) [114]. Theo nghiên cứu của Phạm Bá Tuyến và CS (2013), ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, 100% đau thượng vị, 100% ợ hơi, ợ chua và 16,5% buồn nôn và nôn [116]. Kết quả của hai nghiên cứu tương đồng với nhau có thể do đối tượng nghiên cứu giống nhau và cùng ở Việt Nam.

Điểm trung bình của các triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS trước điều trị: cao nhất là triệu chứng đau thượng vị có điểm trung bình là 1,94±0,708, nóng rát thượng vị là 1,74±0,513, ợ chua là 1,71±0,521, đau lúc đói là 1,92±0,663, và buồn nôn, nôn là 1,81±0,814. Điểm trung bình toàn bộ triệu chứng lâm sàng là 6,05±2,630 (Bảng 3.3). Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, điểm GSRS: đau vùng thượng vị là 2,51±0,544, nóng rát thượng vị là 1,87±0,588, đau lúc đói là 1,63±0,609, ợ chua là 1,52±0,509 và thấp nhất là buồn nôn, nôn là 1,00±0,00. Điểm trung bình toàn bộ triệu chứng lâm sàng là 4,7±1,757 [111]. Điểm trung bình cao nhất ở triệu chứng lâm sàng đau thượng vị và thấp nhất là triệu chứng buồn nôn, nôn.

4.1.3. Hình ảnh nội soi

Đặc điểm ổ loét hành tá tràng (Bảng 3.5): vị trí ổ loét ở mặt trước chiếm tỷ lệ 60,8%, 84,3% bệnh nhân có 1 ổ loét, kích thước ổ loét từ 5-9mm chiếm 65,0%, tất cả các ổ loét đều ở giai đoạn hoạt động A1 hoặc A2. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012). Vị trí ổ loét tá tràng, đa số ở

mặt trước chiếm 74,5%, ở mặt sau chiếm 17,0% và 2 ổ loét đối nhau chiếm 8,5%. Đa số ổ loét có kích thước ≤ 10mm chiếm 80,8%, kích thước ổ loét từ 11-15mm chiếm tỷ lệ 16,0% và kích thước ổ loét ≥ 15mm chiếm 3,2%. Số lượng ổ loét: đa số bệnh nhân có 1 ổ loét chiếm tỷ lệ 91,5%, 2 ổ loét chiếm 8,5% [111]. Theo nghiên cứu của Phạm Bá Tuyến và CS (2013), ở bệnh nhân loét hành tá tràng có nhiễm *H. pylori*. Vị trí ổ loét tá tràng: đa số ở mặt trước chiếm tỷ lệ 89,4%, ở mặt sau chiếm 5,9% và 2 ổ loét ở mặt trước và sau chiếm 4,7%%. Kích thước ổ loét: đa số ổ loét có kích thước từ 5-10mm chiếm tỷ lệ 82,0%, kích thước ổ loét từ 11-15mm chiếm 15,7% và kích thước ổ loét > 15mm chiếm 2,3%. Số lượng ổ loét: đa số bệnh nhân loét hành tá tràng có 1 ổ loét chiếm 95,3%, có 2 ổ loét chiếm 4,7% [116]. Kết quả nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu trên về đặc điểm hình ảnh nội soi của ổ loét hành tá tràng như vị trí, kích thước và số lượng ở bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 2 bệnh nhân có ổ loét D2 tá tràng, mỗi bệnh nhân có 1 ổ loét, kích thước ổ loét là 5mm và 10mm, cả 2 ổ loét ở giai đoạn hoạt động A2. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy các nghiên cứu trong và ngoài nước có liên quan để so sánh.

4.1.4. Mật độ nhiễm Helicobacter pylori

Mật độ nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng, nhiễm *H. pylori* chủ yếu ở mật độ nhẹ (+) chiếm tỷ lệ 55,9%, kế tiếp là mật độ vừa (++) chiếm 33,3% và thấp nhất là mật độ nặng (+++) chiếm 10,8% (Biểu đồ 3.3). Kết quả phù hợp với các nghiên cứu trong nước, theo nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), ở bệnh nhân loét tá tràng, nhiễm *H. pylori* mật độ nhẹ chiếm tỷ lệ 62,8%, mật độ vừa chiếm 28,7% và độ nặng chiếm 8,5% [111]. Nghiên cứu của Phạm Bá Tuyến và CS (2013) trên bệnh nhân loét tá tràng, nhiễm *H. pylori* mật độ nhẹ chiếm tỷ lệ 60%, mật độ vừa chiếm 28,2% và mật độ nặng chiếm 11,8% [116]. Theo nghiên cứu của Bùi Chí Nam và CS (2020) trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn, ở nhóm nhiễm *H. pylori* ở kiểu gen vagA m1 có mật độ

nhiễm *H. pylori* nhẹ là 49,1%, vừa là 21,4% và nặng là 2,7%; ở nhóm nhiễm *H. pylori* có kiểu gen vagA m2 có mật độ nhiễm *H. pylori* nhẹ là 44,0%, vừa là 4,5% và nặng là 10,2% [117]. Tuy nhiên, nhiễm *H. pylori* mật độ nặng ở bệnh nhân loét tá tràng trong nghiên cứu thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Đô (2017) trên bệnh nhân viêm dạ dày, nhiễm *H. pylori* mật độ nhẹ chiếm tỷ lệ 17,02%, mật độ vừa chiếm 40% và nặng chiếm 71,43% [118]. Kết quả về mật độ nhiễm *H. pylori* khác nhau giữa 2 nghiên cứu có thể do khác nhau về đối tượng bệnh nhân nghiên cứu là loét tá tràng và viêm dạ dày. Tỷ lệ mật độ nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng trong nghiên cứu phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới về mật độ nhiễm *H. pylori ở* bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng. Theo nghiên cứu của Subramanian S.K. và CS (2019) trên bệnh nhân viêm dạ dày, nhiễm *H. pylori* mật độ nhẹ chiếm tỷ lệ 58%, vừa chiếm 20% và nặng chiếm 22% [119]. Theo nghiên cứu của Shah K.D. và CS (2015) mật độ nhiễm *H. pylori* chủ yếu gặp ở mức độ vừa và nặng. Ở bệnh nhân loét tá tràng, nhiễm *H. pylori ở* hang vị mật độ nhẹ chiếm 13%, vừa chiếm 70,4% và nặng chiếm 16,6%; nhiễm *H. pylori ở* thân vị mật độ nhẹ chiếm 9,3%, vừa chiếm 68,3% và nặng chiếm 22,4%. Ở bệnh nhân loét dạ dày nhiễm *H. pylori ở* hang vị mật độ nhẹ chiếm 8,4%, vừa chiếm 65,2% và nặng chiếm 25,4%; nhiễm *H. pylori ở* thân vị mật độ nhẹ chiếm 10,5%, vừa chiếm 61,2% và nặng chiếm 28,3% [120]. Qua các nghiên cứu trên cho thấy ở bệnh nhân loét tá tràng nhiễm *H. pylori* chủ yếu là mật độ nhẹ và vừa.

4.2. Hiệu quả điều trị bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Tetracycline ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*

4.2.1. Hiệu quả điều trị triệu chứng lâm sàng

Qua bảng 3.6 cho thấy 81,5% bệnh nhân hết toàn bộ các triệu chứng lâm sàng. Hết đau thượng vị là 96,5%, hết nóng rát thượng vị là 90,9%, hết ợ chua là 71,9%, hết đau lúc đói là 96,5%, hết buồn nôn, nôn là 90,5. Theo nghiên cứu Lê Văn Nho (2012), ở bệnh nhân loét tá tràng sau điều trị *H. pylori* bằng phác

đồ EAC, tỷ lệ bệnh nhân hết đau thượng vị là 57,8%, hết nóng rát thượng vị là 66,6%, hết ợ chua là 82,4%, hết đau lúc đói là 84,4%, hết buồn nôn, nôn là 96,2 [111]. Tỷ lệ bệnh nhân hết đau thượng vị, hết nóng rát thượng vị, hết đau lúc đói cao hơn nghiên cứu của Lê Văn Nho; tuy nhiên bệnh nhân hết ợ chua, hết buồn nôn, nôn có tỷ lệ thấp hơn. Sự khác biệt này có thể do khác nhau trong việc dung thuốc PPI trong phác đồ nghiên cứu.

Triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS trước và sau điều trị: qua bảng 3.7 cho thấy, điểm trung bình các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân loét tá tràng sau điều trị tiệt trừ *H. pylori* thấp hơn rất nhiều so với trước điều trị, điểm trung bình toàn bộ các triệu chứng lâm sàng giảm từ 6,14±2,72 xuống còn 0,37±1,066 (p<0,01). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), sau điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng, các triệu chứng lâm sàng như đau thượng vị, nóng rát thượng vị, ợ chua, đau lúc đói, buồn nôn, nôn giảm rất rõ về điểm trung bình. Điểm trung bình toàn bộ các triệu chứng lâm sàng giảm từ 4,57±1,757 xuống còn 0,81±1,229 (p<0,01) [111]. Theo kết quả nghiên cứu của Sarikaya M. và CS (2014), sau điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân khó tiêu chức năng, điểm trung bình tổng cộng của các triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS giảm từ 7,93±3,98 xuống còn 3,54±2,98 ở phác đồ nối tiếp và giảm từ 8,97±3,43 xuống còn 3,92±2,94 ở phác đồ OAC [121]. Theo nghiên cứu của Buckley M. và CS (2018), ở 24 người trưởng thành nhiễm *H. pylori* và có triệu chứng khó tiêu nhẹ. Sau giai đoạn bổ sung 28 ngày với Pylopass, có xu hướng giảm *H. pylori* ở 62,5% người và tổng điểm các triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS giảm 66,7% [122].

4.2.2. Kết quả điều trị ổ loét tá tràng

Qua bảng 3.8 cho thấy sau điều trị tiệt trừ *H. pylori*: loét hành tá tràng có tỷ lệ liền sẹo ổ loét cao, liền sẹo ổ loét ở giai đoạn S1 là 24,5% và giai đoạn S2 là 72,7%, có 2 trường hợp ổ loét không liền sẹo chiếm 1,8% (giai đoạn A1 và A2) và 1 trường hợp ổ loét ở giai đoạn đang liền sẹo (giai đoạn H2) chiếm

0,9%. Trong nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân khi được chẩn đoán loét tá tràng, ổ loét ở giai đoạn hoạt động (giai đoạn A1 hoặc A2), sau điều trị *H. pylori* có sự thay đổi giai đoạn ổ loét từ giai đoạn hoạt động đến giai đoạn liền sẹo ổ loét rất cao. Có 2 trường hợp loét D2 tá tràng, sau điều trị cả 2 trường hợp đều liền sẹo ổ loét chiếm tỷ lệ 100%. Hiệu quả điều trị ổ loét hành tá tràng cao hơn nghiên cứu của Phạm Bá Tuyến và CS (2013), kết quả điều trị ổ loét hành tá tràng sau 4 tuần điều trị bằng phác đồ OAC, ổ loét liền sẹo chiếm tỷ lệ 71,1%, ổ loét thu nhỏ chiếm 24,4% và ổ loét vẫn giữ nguyên chiếm 4,5% [116]. Sự khác nhau về kết quả của 2 nghiên cứu có thể do khác nhau về sử dụng phác đồ nghiên cứu điều trị *H. pylori* và thuốc PPI trong phác đồ.

Qua bảng 3.9 cho thấy có 96,7% bệnh nhân liền sẹo ổ loét tá tràng theo PP và 87,3% liền sẹo ổ loét tá tràng theo ITT. Kết quả điều trị liền sẹo ổ loét tá tràng trong nghiên cứu cao hơn nghiên cứu của Lê Văn Nho (2012), sau điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EAC, tỷ lệ liền sẹo ổ loét tá tràng tính theo (PP) là 89,4% và theo (ITT) là 75,0% [111]. Theo nghiên cứu của Vũ Thị Lừu (2011), tỷ lệ liền sẹo ổ loét tá tràng theo phác đồ EAL (esomeprazole, amoxicillin, levofloxacin) là 89,3% và theo phác đồ EAM (esomeprazole, amoxicillin, metronidazole) là 82,6% [114]. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau trong sử dụng phác đồ nghiên cứu, tác giả sử dụng thuốc PPI là esomeprazole, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thuốc PPI là rabeprazole ít chuyển hóa qua gen *CYP2C19* hơn.

4.2.3. Kết quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori bằng phác đồ RBTT

4.2.3.1. Kết quả điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori

Từ bảng 3.10 cho thấy kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 91,3% với khoảng tin cậy 95% (84,8-96,7) và theo ITT là 82,4% với khoảng tin cậy 95% (74,5-89,2). So sánh kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ RBTT với một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth theo bảng 4.1.

Bảng 4.1. Kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth tính theo PP và ITT

Nghiên cứu	**Phác đồ (ngày điều trị)**	**Điều trị *H. pylori***	
		PP (%)	**ITT (%)**
Đặng Ngọc Quý Huệ (2016) [123]	EBTM (10)	90,65	79,51
Trần Văn Huy (2016) [54]	RBTM (10)	94,7	91,8
Trần văn Huy (2019) [124]	RBMA (14)	91,2	86,7
	RBTM (14)	90	75
Trần Thị Khánh Tường (2020) [125]	RBAL (14)	92,7	89,9
Sapmaz F. (2015) [52]	RBTM (14)	88,8	87,8
Kefele A. (2016) [53]	RBTM (10)	94,2	87,7
Wu M.C. (2017) [126]	RBAC (7)	81,8	77,8
Xie Y. (2018) [127]	RBAT (10)	91,9	86,0
	RBAC (10)	94,8	87,7
Gu L. (2019) [128]	RBAD (14)	93,8	89,9
Bang S.C. (2020) [129]	PBTM (14)	96,9	82,8
	PBMA (14)	96,2	87,2
Chúng tôi	**RBTT (14)**	**91,3**	**82,4**

Kết quả điều trị tiệt trừ nhiễm *H. pylori* theo phác đồ 4 thuốc có bismuth (RBTT) có hiệu quả phù hợp với kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth của một số nghiên cứu trong nước. Theo nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ và CS (2016), điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở 122 bệnh nhân viêm dạ dày mạn lần đầu bằng phác đồ EBTM trong 10 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H.*

pylori thành công tính theo PP là 90,65% và theo ITT là 79,51% [123]. Nghiên cứu củaTrần Văn Huy (2019), điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn lần đầu bằng phác đồ RBMA (rabeprazole, bismuth, metronidazole, amoxicillin) ở 60 bệnh nhân trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 91,2% và theo ITT là 86,7%; với phác đồ RBTM ở 60 bệnh nhân trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 90% và theo ITT là 75% [124]. Theo Trần Thị Khánh Tường (2020), nghiên cứu trên 89 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* có chỉ định điều trị, được điều trị bằng phác đồ RBAL (rabeprazole, bismuth, amoxicillin, levofloxacin) trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 92,7% và theo ITT là 89,9% [125].

Kết quả điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTT cao hơn nghiên cứu của Bùi Chí Nam và CS (2016), điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở 306 bệnh nhân viêm, loét dạ dày - tá tràng bằng phác đồ PTMB (pantoprazole, tetracycline, metronidazole, bismuth), tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công là 88,56% [16]. Sự khác biệt này có thể do khác nhau về sử dụng thuốc PPI trong phác đồ điều trị *H. pylori*.

Kết quả điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTT thấp hơn nghiên cứu của Trần Văn Huy và CS (2016) ở 98 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có nhiễm *H. pylori* điều trị lần đầu bằng phác đồ RBTM trong 10 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 94,7% và theo ITT là 91,8% [54]. Nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2018), điều trị tiệt trừ *H. pylori* lần đầu ở 115 bệnh nhân viêm/ loét dạ dày hay tá tràng, khó tiêu chức năng bằng phác đồ RBTM trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 98,1% và theo ITT là 98,3% [55]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhã Đoan (2018) trên 87 bệnh nhân viêm/ loét dạ dày - tá tràng, khó tiêu chức năng và theo ý định điều trị của bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*. Điều trị *H. pylori* lần đầu bằng phác đồ PPI-BAL (PPI, bismuth, amoxicillin, levofloxacin), thuốc PPI dùng 2 loại chính là

rabeprazole và pantoprazole, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 91,3% và theo ITT là 93,1%[130].

Theo nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài, kết quả điều trị tiệt trừ nhiễm *H. pylori* theo phác RBTT trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Xie Y. và CS (2018) ở Trung Quốc trên 107 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBAT (rabeprazole, bismuth, amoxicillin, tetracycline) với rabeprazole liều cao trong 10 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 91,9%, theo ITT 86,0% [127].

Kết quả điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTT cao hơn nghiên cứu của của Sapmaz F. và CS (2015) ở Thổ Nhĩ Kỳ trên 98 bệnh nhân khó tiêu chức năng không do loét có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBTM trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 88,8%, theo ITT 87,8% [52]. Nghiên cứu của Wu M.C. và CS (2017) ở Đài Loan trên 81 bệnh nhân khó tiêu chức năng hoặc khó chịu vùng thượng vị có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBAC (rabeprazole, bismuth, amoxicillin, clarithromycin) với rabeprazole liều cao trong 7 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 81,8%, theo ITT 77,8% [126].

Kết quả điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTT thấp hơn nghiên cứu của Kefeli A. và CS (2016) ở Thổ Nhĩ Kỳ trên 130 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBTM trong 10 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 94,2%, theo ITT 87,7% [53]. Nghiên cứu của Xie Y. và CS (2018) ở Trung Quốc trên 106 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBAC với rabeprazole liều cao trong 10 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 94,8%, theo ITT 87,7% [127]. Nghiên cứu của Gu L. và CS (2019) ở Trung Quốc trên 118 bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng, khó tiêu không do loét hoặc rõ nguyên nhân có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBAD (rabeprazole, bismuth, amoxicillin, doxycylin) trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H.*

pylori thành công tính theo PP là 93,8%, theo ITT 89,8% [128]. Nghiên cứu của Bang S.C. và CS (2020) ở Hàn Quốc trên bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ PBTM (116 bệnh nhân) trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 96,9%, theo ITT 82,8% và phác đồ PBMA (117 bệnh nhân) trong 14 ngày, có hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công tính theo PP là 96,2%, theo ITT 87,2% [129].

Hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ RBTT ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* trong nghiên cứu cao hơn các nghiên cứu trên, sự khác biệt này có thể do khác nhau về việc sử dụng các thuốc trong phác đồ nghiên cứu, tình hình kháng thuốc kháng sinh của *H. pylori* cũng khác nhau ở từng quốc gia và sự khác nhau về phân bố các kiểu gen *CYP2C29* và *MDR1* hấp thu và chuyển hóa thuốc trong phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori*.

4.2.3.2. Phân bố điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori theo mật độ nhiễm Helicobacter pylori

Từ bảng 3.11 cho thấy tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở bệnh nhân loét tá tràng có mật độ nhiễm *H. pylori* nhẹ là 94,1%, vừa là 90,3%, ở mật độ nặng là 80%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* giữa các mật độ nhiễm *H. pylori* ($p>0,05$). Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên của Lê Văn Nho (2012) ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EAC không có sự khác biệt giữa các mật độ nhiễm *H. pylori* nhẹ, vừa và nặng [111]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Shah K.D. và CS (2015), kết quả điều trị *H. pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng, viêm trợt dạ dày, dị sản ruột và trào ngược dạ dày - thực quản bằng phác đồ PAC trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công là 80%, những bệnh nhân nhiễm *H. pylori* vùng hang vị mật độ nặng và trung bình có tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công tương ứng là 55,55% (10/18) và 76,92% (40/52) thấp hơn so với mật độ nhẹ là 92% (46/50) [120]. Theo nghiên cứu của Onal

K.I. và CS (2013) trên 85 bệnh nhân khó tiêu không do loét, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*. Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công bằng phác đồ LAC là 50% và điều trị bằng phác đồ LBTM là 92%. Mật độ *H. pylori* được đánh giá bằng phân loại mô học có thể dự đoán tính hữu ích của phác đồ ba thuốc. Mật độ nhiễm *H. pylori* cao, phác đồ ba thuốc LAC kém hiệu quả tiệt trừ *H. pylori*. Phác đồ bốn thuốc có bismuth không bị ảnh hưởng bởi mật độ vi khuẩn *H. pylori* [15].

4.2.3.3. Phân bố điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori theo nhóm tuổi

Từ bảng 3.12 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori ở* bệnh nhân loét tá tràng giữa các nhóm tuổi < 30 là 93,3%, từ 30-60 là 91,1% và ≥ 60 là 90%. Kết quả nghiên cứu phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Kuo C.H. và CS (2010) trên 190 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, polyp có nhiễm *H. pylori* được điều trị bằng phác đồ EBTM 96 bệnh nhân và RBTM 94 bệnh nhân trong 7 ngày, ở nhóm tuổi < 60 có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công là 73,7% và ở nhóm tuổi ≥ 60 có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công là 85,3%, không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 2 nhóm tuổi [12]. Theo Kuo C.H. và CS (2013) nghiên cứu điều trị *H. pylori* trên 150 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, polyp có nhiễm *H. pylori* bằng phác đồ EBTL (esomeprazole, bismuth, tetracycline, levofloxacin) 76 bệnh nhân và EBTM 74 bệnh nhân trong 10 ngày, ở nhóm tuổi < 60 có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công là 90,6% và ở nhóm tuổi ≥ 60 có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công là 84,2%, không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 2 nhóm tuổi [131]. Theo nghiên cứu của Zang Y.W và CS (2018) điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 992 bệnh nhân khó tiêu chức năng, viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, u dạ dày, viêm dạ dày… bằng phác đồ PPI (rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole, omeprazole), bismuth, furazolidone, amoxiciloin từ 10 - 14 ngày. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori ở* nhóm tuổi < 60 là 94,4% và ≥ 60 là 94,5%; không có sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa 2 nhóm tuổi [132].

Các nghiên cứu trên phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, tuổi của bệnh nhân không có ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Tuy nhiên, theo Yan T.L. và CS (2020) tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* có sự khác nhau giữa các nhóm tuổi (ở nhóm tuổi <30 là 84,0%, 30-39 là 79,3%, 40-49 là 74,5%, 50-59 là 70,8% và ≥ 60 là 72,4%), tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* có xu hướng giảm khi tuổi càng tăng [133].

4.2.3.4. Phân bố điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori theo giới

Từ bảng 3.13 cho thấy tỷ lệ điều trị thành công *H. pylori* ở bệnh nhân nam loét tá tràng là 96% cao hơn nữ là 70,6%. Ở nữ có tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao hơn gấp 10 lần so với nam; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Oh J.H. và CS (2009), điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 210 bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng và viêm dạ dày bằng phác đồ PAC trong 7 ngày. Ở nhóm tiệt trừ *H. pylori* thành công: nam chiếm tỷ lệ 57% và nữ là 43%, ở nam có tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công cao hơn nữ (OR=2,64, p=0,01) [134]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Kang M.J. và CS (2008), kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 327 bệnh nhân viêm dạ dày mạn, loét dạ dày, loét tá tràng, loạn sản hoặc ung thư bằng phác đồ PAC 190 bệnh nhân và EAC 137 bệnh nhân trong 7 ngày. Ở nhóm tiệt trừ *H. pylori* thành công có tỷ số nam/nữ là 173/105 và ở nhóm tiệt trừ *H. pylori* thất bại tỷ số nam/nữ là 33/16 (không có sự khác biệt về tỷ số nam/nữ giữa 2 nhóm, với p>0,05) [95]. Theo nghiên cứu của Furuta T. và CS (2004), điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 350 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng bằng phác đồ OAC 175 bệnh nhân và LAC 175 bệnh nhân trong 7 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nam là 87% và ở nữ là 89%, không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 2 giới, với p>0,05 [112]. Theo nghiên cứu của Furuta T. và CS (2007), điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 313 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày và loét tá tràng bằng phác đồ LAC trong 7 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nam là 78% và ở nữ là 76% (không có sự khác biệt về kết quả

điều trị giữa nam và nữ, với p>0,05) [9]. Theo nghiên cứu của Kuo C.H. và CS (2010) trên 190 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, polyp có nhiễm *H. pylori* được điều trị bằng phác đồ EBTM và RBTM trong 7 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nam là 75,9%, ở nữ là 75,7% (không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 2 giới, với p>0,05) [12]. Theo Kuo C.H. và CS (2013) nghiên cứu điều trị *H. pylori* trên 150 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, polyp có nhiễm *H. pylori* bằng phác đồ EBTL và EBTM trong 10 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nam là 84,9%, ở nữ là 91,1% (không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 2 giới, với RR=0,516) [131]. Theo nghiên cứu của Zang Y.W và CS (2018) điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 992 bệnh nhân khó tiêu chức năng, viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, u dạ dày, viêm dạ dày… bằng phác đồ PPI (rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole, omeprazole), bismuth, furazolidone, amoxiciloin từ 10 - 14 ngày. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở nam là 93,6% và nữ là 95,3%; không có sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa 2 giới, với p>0,05 [132]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa phù hợp với các nghiên cứu trên có thể do khác nhau về đối tượng bệnh nhân và một số loại thuốc trong phác đồ 4 thuốc có bismuth.

4.2.4. Tác dụng phụ của phác đồ RBTT

Tác dụng phụ của phác đồ RBTT điều trị tiệt trừ *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi là 23,9%, trong đó triệu chứng tác dụng phụ nhiều nhất là buồn nôn chiếm 50,0%, kế đến là đau đầu chiếm 18,2%, tiêu chảy chiếm 13,6%, táo bón chiếm 9,1% và nôn chiếm 9,1% (Bảng 3.14, Bảng 3.15). Tác dụng phụ của phác đồ RBTT trong nghiên cứu thấp hơn các nghiên cứu trong nước điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBTM. Theo nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ và CS (2016) điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBTM, bệnh nhân có tác dụng phụ thường gặp như mệt mỏi chiếm 50,0%, buồn nôn chiếm 25,90%, khô miệng chiếm 24,10%, chóng mặt chiếm 21,08%, đau đầu chiếm 20,48%, ngủ nhiều chiếm 18,07%, khó ngủ chiếm 15,66%, chán ăn chiếm 14,46%, táo

bón chiếm 13,86% chướng hơi chiếm 10,84%, đau bụng khác chiếm 9,64%, nôn ói chiếm 9,04%, ợ hơi chiếm 6,63%, đau bụng thượng vị chiếm 6,02%, khó tiêu chiếm 6,02%, tiêu chảy chiếm 4,22% và dị ứng chiếm 4,22% [123]. Theo nghiên cứu của Hồ Tấn Phát và CS (2018), điều trị *H. pylori* bằng phác đồ EBTM, bệnh nhân có tác dụng phụ chiếm tỷ lệ cao là 78,3%, trong đó buồn nôn, nôn chiếm 36%, tiêu phân đen chiếm 33%, mệt mỏi chiếm 32%, chán ăn chiếm 14%, đau đầu chiếm 9%, tiêu chảy chiếm 9%, đau bụng chiếm 8%, triệu chứng tiêu hóa khác (đắng miệng, mót đại tiện) chiếm 5%, táo bón chiếm 4% và nổi ban chiếm 2% [101]. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về việc dùng thuốc PPI và kháng sinh trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth khi dùng thuốc PPI là rabeprazole. Theo nghiên cứu của Trần Văn Huy và CS (2016) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTM, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 37,9%, mệt mỏi chiếm 28,4%, nhức đầu 15,8%, buồn nôn, nôn chiếm 8,4%, tiêu chảy chiếm 2,1%, chán ăn chiếm 18,9%, đau bụng chiếm 3,2%, táo bón chiếm 5,3%, và khô miệng chiếm 8,4% [54]. Theo Trần Văn Huy (2019) nghiên cứu điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBMA, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 26,7%, buồn nôn chiếm 10,0%, nôn chiếm 3,3%, tiêu chảy chiếm 3,3%, chóng mặt chiếm 3,3%, đau đầu chiếm 5,0% và mất ngủ chiếm 1,7%. Điều trị *H. pylori* bằng phác đồ RBTM, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 48,3%, buồn nôn chiếm 15,0%, nôn chiếm 6,7%, tiêu chảy chiếm 3,3%, nuốt đau 0%, chóng mặt chiếm 10,0%, đau đầu chiếm 6,7% và mất ngủ chiếm 8,3% [124]. Theo nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2018) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc RBTM, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 80,5%, thường gặp là mệt mỏi chiếm 62,8%, chán ăn 34,7%, thay đổi vị giác hay khô miệng chiếm 14,3%, buồn nôn, nôn chiếm 14,3%, chóng mặt, đau đầu chiếm 18,9%, tiêu chảy 6,6%, mất ngủ 12,2% và các triệu chứng khác như ngứa, đầy hơi, đau bụng chiếm 11,2% [55]. Theo Trần Thị Khánh Tường (2020) nghiên cứu điều trị *H. pylori*

bằng phác đồ 4 thuốc RBAL, tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 38,2%, thường gặp là mệt chiếm 24,7%, buồn nôn chiếm 23,6%%, chóng mặt chiếm 20,2%, táo bón chiếm 19,1%, tiêu chảy chiếm 21,3%, phân đen chiếm 46,1%, khó ngủ chiếm 28,1% và đau đầu chiếm 13,5% [125]. Tuy nhiên, tác dụng phụ trong nghiên cứu cao hơn nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2019) điều trị *H. pylori* bằng phác đồ 3 thuốc với thuốc PPI là rabeprazole, tỷ lệ tác dụng phụ là 12,4%, tiêu chảy nhẹ chiếm 7,9%, đau bụng chiếm 6,7% và sôi bụng chiếm 10,3% [135]. Sự khác biệt này có thể do khác nhau về số lượng thuốc được sử dụng trong phác đồ điều trị *H. pylori*. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhã Đoan (2018) điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PPI-BAL, thuốc PPI dùng 2 loại chính là rabeprazole và pantoprazole, tỷ lệ tác dụng phụ là 59,3%, đau mỏi khớp chiếm 25%, tiêu chảy chiếm 15,6%, táo bón chiếm 9,4%, mệt mỏi chiếm 11%, mất ngủ chiếm 7,8%, xót ruột chiếm 9,3% và buồn nôn chiếm 1,6% [130]. Theo nghiên cứu của Bùi Chí Nam và CS (2016) điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ PTMB, tỷ lệ tác dụng phụ là 35,6%; mệt, buồn nôn chiếm 20,6%, chóng mặt chiếm 18,4% và đắng miệng chiếm 10,6% [16]. Tác dụng phụ của các phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở một số nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Sapmaz F. và CS (2015) trên 98 bệnh nhân khó tiêu chức năng không do loét có nhiễm *H. pylori*, được điều trị bằng phác đồ RBTM trong 14 ngày; bệnh nhân có các triệu chứng tác dụng phụ như: buồn nôn chiếm 14,3%, khó tiêu chiếm 24,5%, viêm ngứa chiếm 2,0%, táo bón 2.0%, tiêu chảy chiếm 11,2%, phân màu đen chiếm 12,2%, đau đầu chiếm 11,2% và đau bụng chiếm 8,2% [52]. Nghiên cứu của Bang S.C. và CS (2020) trên 116 bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng được điều trị bằng phác đồ PBTM trong 14 ngày, bệnh nhân có triệu chứng tác dụng phụ chiếm 30,2%, trong đó buồn nôn chiếm 15,5%, chóng mặt chiếm 8,6%, đau bụng chiếm 4,3%, tiêu chảy chiếm 2,6%, khó tiêu chiếm 5,2%, đau đầu chiếm 3,4%, mệt mỏi chiếm 2,6%, vị đắng chiếm 3,4%, đau vùng thượng vị chiếm 1,7%, nôn ói chiếm 0,9%, phát ban da

chiếm 0,9%, mất ngủ chiếm 0,9% và cảm giác sốt chiếm 0,9% [129]. Tác dụng phụ của phác đồ RBTT trong nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu ở trong nước và nước ngoài sử dụng phác đồ bốn thuốc có bismuth với thuốc PPI là rabeprazole.

4.3. Phân bố đa hình gen *CYP2C19* và *MDR1* C3435T

4.3.1. Phân bố đa hình gen CYP2C19

4.3.1.1. Phân bố các allele CYP2C19

Từ bảng 3.16 cho thấy ở bệnh nhân loét tá tràng, allele *CYP2C19* thường gặp là allele *1 chiếm 71,1%, kế đến là allele *2 chiếm 25% và ít gặp nhất là allele *3 chiếm 3,9%. Tỷ lệ phân bố các allele *CYP2C19* phù hợp với một số nghiên cứu ở Việt Nam về gen *CYP2C19*. Theo nghiên cứu của Lee S.S và CS (2007) trên 165 người bình thường, tỷ lệ allele *1 là 68,8%, *2 là 26,4% và *3 là 4,9% [102]. Nghiên cứu của Veiga I.M và CS (2009) trên 72 người bình thường, tỷ lệ allele *1 là 63,2%, *2 là 30,6% và *3 là 6,3% [89]. Nghiên cứu của Lương Bắc An và CS (2016) ở 50 bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ allele *1 là 50%, *2 là 48% và *3 là 2% [73]. Kết quả cũng phù hợp với nghiên cứu của một số quốc gia ở Châu Á như nghiên cứu của Hashemizadeh Z. và CS (2018) ở Iran trên 120 bệnh nhân có bệnh gan, tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 66,7%, *2 là 12,5% và *3 không tìm thấy [136]. Nghiên cứu của Sukasem C. và CS (2013) ở Thái Lan trên 1050 bệnh nhân có nguy cơ xơ vữa động mạch, tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 63%, *2 là 27% và *3 là 6% [70]. Nghiên cứu của Chen L và CS (2008) ở Trung Quốc trên 96 người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 69,7%, *2 là 24,7% và *3 là 3,3% [137]. Nghiên cứu của Kim K-A. và CS ở Hàn Quốc (2009) trên 271 người khỏe mạnh, tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 60%, *2 là 28,4% và *3 là 10,1% [138]. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự giống nhau về sự phân bố allele giữa người Việt Nam và người Châu Á như Iran, Thái Lan, Trung Quốc, Hàn Quốc có thể là do

địa lý gần nhau giữa Việt Nam với các nước châu Á này và có thể là do sự di cư cao giữa các quốc gia này.

Phân bố tỷ lệ allele *CYP2C19**3 ở nhóm bệnh loét tá tràng cao hơn gấp 8,112 lần so với nhóm chứng, với p < 0,05 (Bảng 3.16). Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy các nghiên cứu trong và ngoài nước có liên quan để so sánh kết quả nghiên cứu.

Phân bố các allele *CYP2C19* theo giới tính, theo bảng 3.17: ở bệnh nhân nữ có tỷ lệ allele *CYP2C19* *1 là 76,1%, *CYP2C19**2 là 19,6% và allele *CYP2C19* *3 là 4,3%. Cả hai giới tính nam và nữ thường gặp nhất là allele *CYP2C19**1 và ít nhất là allele *3. Sự phân bố các allele *CYP2C19* ở hai giới tính nam và nữ là tương đồng với nhau. Tỷ lệ allele *CYP2C19**2 ở bệnh nhân nữ là 19,6% thấp hơn so với nhóm chứng là 37,1%. Tỷ lệ allele *CYP2C19I**1, *2 và *3 ở nam không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng (Bảng 3.17). Theo nghiên cứu của Cardoso V.J. và CS (2017), ở 169 nữ người khỏe mạnh tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 88,2% và *CYP2C19**2 là 11,8%. Ở 187 bệnh nhân nữ bị lạc nội mạc tử cung có tỷ lệ allele *CYP2C19**1 là 80,7% và *CYP2C19**2 là 19,3%. Ở bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung có tỷ lệ allele *CYP2C19**2 cao hơn gấp 1,83 lần so với người bình thường (p=0,008) [62].

Kết quả nghiên cứu cho thấy khi xảy ra biến thể allele *CYP2C19* có thể xảy ra trong một số bệnh lý.

4.3.1.2. Phân bố kiểu gen CYP2C19

Từ bảng 3.18 cho thấy kiểu gen *CYP2C19* nhiều nhất là *1/*1 chiếm tỷ lệ 50%, kế đến là *1/*2 chiếm 38,2%. Các kiểu gen còn lại ít gặp hơn, kiểu gen *CYP2C19**1/*3 chiếm tỷ lệ 3,9%, *2/*2 là 4,9%, *2/*3 là 2%, *3/*3 là 1%. Phân bố kiểu gen *CYP2C19* thường gặp kiểu gen *1/*1 và *1/*2 tương tự như các nghiên cứu ở Việt Nam trên các đối tượng người bệnh và người bình thường như nghiên cứu của Lương Bắc An và CS (2016) trên 50 bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Mậu và

CS (2017) trên 64 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, nghiên cứu của Lee S.S. và CS (2007) trên 165 người Việt Nam bình thường. So với các nước trên thế giới, phân bố kiểu gen *CYP2C19* ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiêm *H. pylori* phù hợp với nghiên cứu của một số quốc gia ở Châu Á như nghiên cứu của Tabari G.S. và CS (2013) ở Iran trên 140 người khỏe mạnh, nghiên cứu của Sukasem C. và CS (2013) ở Thái Lan trên 1050 bệnh nhân có nguy cơ xơ vữa động mạch (Bảng 4.2).

Bảng 4.2. Phân bố kiểu gen *CYP2C19*

Nghiên cứu		**Kiểu gen *CYP2C19***			**Quốc gia**
		***1/*1**	***1/*2**	***1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3**	
Lương Bắc An và CS [73]		50	40	10	Việt Nam
Nguyễn T. T. Mậu và CS [74]		40,6	43,8	15,6	Việt Nam
Lee S.S. và CS [102]		44,9	41,8	13,3	Việt Nam
Tabari G.S. và CS [68]		37,9	42,1	20	Iran
Sukasem C. và CS [70]		40,72	35,10	24,18	Thái Lan
Denisenko P.N. và CS [139]		45,8	16,9	37,3	Nga
Carano F. và CS [140]		75,1	23,2	1,7	Ý
Bertrand-Thiebault C. và CS [141]		67,4	28,4	4,2	Thụy Sĩ
Fudio S. và CS [142]		74,3	20,0	5,7	Tây Ban Nha
Chúng tôi	**Nhóm bệnh**	**50,0**	**38,2**	**11.8**	**Việt Nam**
	Nhóm chứng	**48,0**	**45,0**	**7,0**	

Ở các nước Châu Âu kiểu gen *CYP2C19* chủ yếu gặp ở nhóm gen *CYP2C19* *1/*1 như nghiên cứu của Denisenko P.N. và CS (2017) ở Nga trên 59 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng. Tuy nhiên, tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19* *1/*1

thấp hơn nghiên cứu của Carano F. và CS (2017) ở Ý trên 174 người khỏe mạnh, nghiên cứu Bertrand-Thiebault C. và CS (2008) ở Thụy Sĩ trên 178 người nam và 181 nữ khỏe mạnh và nghiên cứu của Fudio S. và CS (2010) ở Tây Ban Nha trên 35 người tình nguyện khỏe mạnh. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Các kiểu gen *CYP2C19* còn lại như *1/*3, *2/*2, *2/*3 và *3/*3 ít gặp hơn ở Việt Nam cũng như các nước khác trên thế giới (Bảng 4.2).

Phân bố tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19* ở nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng không có sự khác biệt (Bảng 3.18, 3.19). Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Cardoso V.J. và CS (2017), ở 169 người nữ khỏe mạnh tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19**1/*1 là 77,5% và *CYP2C19**1/*2 là 21,3% và *CYP2C19**2/*2 là 1,2%. Ở 187 bệnh nhân nữ bị lạc nội mạc tử cung có tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19**1/*1 là 65,3% và *CYP2C19**1/*2 là 31,0% và *CYP2C19**2/*2 là 3,7%. Ở bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung có tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19**1/*2 cao hơn gấp 1,83 lần so với *CYP2C19**1/*1 (p=0,02) và tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19**1/*2 + *2/*2 cao hơn gấp 1,92 lần so với *CYP2C19**1/*1 (p=0,01) [62]. Chúng tôi chưa tìm thấy các nghiên cứu trong và ngoài nước có liên quan để so sánh kết quả nghiên cứu.

4.3.1.3. Phân bố kiểu hình CYP2C19

Từ bảng 3.20 cho thấy ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori* có phân bổ kiểu hình CYP2C19 theo mức độ chuyển hóa, chủ yếu là kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa nhanh (EM) chiếm tỷ lệ 50%, chuyển hóa trung bình (IM) chiếm 42,2% và chuyển hóa kém (PM) chiếm 7,8%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hồ Tấn Phát và CS (2018) trên 97 bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM chiếm 49%, IM chiếm 41,7% và PM chiếm 9,3% [101]. Nghiên cứu của Lương Bắc An và CS (2016) trên 50 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM chiếm 40%, IM chiếm 42% và PM chiếm 8%. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của

Đỗ Đức Thuần và CS (2020) trên 144 bệnh nhân nhồi máu não, kiểu hình CYP2C19 EM chiếm tỷ lệ 4,17%, IM chiếm 55,56% và PM chiếm 40,29% [75]. Sự khác nhau này có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Một số nghiên cứu trên thế giới về phấn bố kiểu hình CYP2C19 trên bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*. Tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM thấp hơn nghiên cứu của Omeci và CS (2016) ở Thổ Nhĩ Kỳ trên 200 bệnh nhân khó tiêu không do loét có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 78%, IM là 19,5% và PM là 2,5% [13]. Tuy nhiên, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM thấp hơn nghiên cứu của Okimoto T. và CS(2016) ở Nhật Bản trên 219 bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng, viêm dạ dày mạn và ung thư dạ dày có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 32,4%, IM là 47,0% và PM là 20,5% [143]. Nghiên cứu của Lee Y.W.V. và CS(2010) ở Trung Quốc trên 204 bệnh nhân khó tiêu không do loét có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 45,1%, IM là 41,2% và PM là 13,7% [113]. Sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu hình CYP2C19 theo mức độ chuyển hóa trong nghiên cứu so với các nước khác trên thế giới, có thể do sự khác biệt về vị trí địa lý ở các dân tộc khác nhau.

Tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng. Theo nghiên cứu của Hashemizadeh Z. và CS (2018) trên 120 bệnh nhân bị bệnh gan có chỉ định ghép gan và 52 người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân bị bệnh gan có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 47,5%, IM là 45,9% và UM là 5% và PM là 1,7%; không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 giữa người bệnh và người bình thường ($p>0,05$) [136]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Asakata T. và CS (2016) ở Nhật Bản trên 81 bệnh nhân có rối loạn mạch máu mạch vành có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM chiếm 28,4%, IM chiếm 38,3% và PM chiếm 34,6% và 81 người bình thường có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 33,3%%, IM là 48,1% và PM là 18,5%. Ở bệnh nhân rối loạn mạch máu mạch vành có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 PM cao hơn so với

người bình thường (p=0,021) [144]. Qua các nghiên cứu trên cho thấy phân bố kiểu hình CYP2C19 có thể khác nhau ở một số bệnh lý.

Từ bảng 3.21 cho thấy, ở nhóm bệnh nhân nữ không có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa kém (PM). Cả hai nhóm bệnh nhân nam và nữ kiểu hình CYP2C19 thường gặp là kiểu hình chuyển hóa nhanh (EM) và chuyển hóa trung bình (IM). Phân bố tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 ở nam và nữ không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng. Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Hồ Tấn Phát và CS(2018), phân bố kiểu hình CYP2C19 ở 97 bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*. Ở nam nhóm kiểu hình EM chiếm 38,7%, IM chiếm 48,4% và PM chiếm 12,9%; ở nữ nhóm kiểu hình EM chiếm 53,8%, IM chiếm 38,5% và PM chiếm 7,7%, không có sự khác biệt về phân bố nhóm kiểu hình CYP2C19 giữa bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ (P>0,05) [101]. Tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM và IM ở nam và nữ cao hơn so với nghiên cứu của Asakata T. và CS (2016) ở Nhật Bản trên bệnh nhân có rối loạn mạch máu mạch vành, ở 37 bệnh nhân nam có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM chiếm 37,8%, IM chiếm 37,8% và PM chiếm 24,3% và ở 44 bệnh nhân nữ tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 20,5%, IM là 38,6% và PM là 40,9%. Ở 52 người nam bình thường có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 32,7%%, IM là 46,2% và PM là 21,2% và ở 29 nữ là tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 34,5%, IM là 51,7% và PM là 13,8%. Ở nam không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu hình CYP2C19 giữa bệnh nhân có rối loạn mạch máu mạch vành và người bình thường; tuy nhiên, ở bệnh nhân nữ bị rối loạn mạch máu mạch vành cao tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 PM cao hơn so với người bình thường (p=0,01) [144]. Sự khác nhau này có thể do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu và khác nhau về vị trí địa lý của 2 nước.

4.3.2. Phân bố đa hình gen MDR1 C3435T

4.3.2.1. Phân bố các allele MDR1 C3435T

Từ bảng 3.22 cho thấy sự phân bố các allele *MDR1* C3435T chủ yếu thường gặp là allele 3435C chiếm tỷ lệ 67,6% và allele 3435T ít gặp hơn chiếm

tỷ lệ 32,4%. Tỷ lệ allele *MDR1* C3435T không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng. Kết quả nghiên phù hợp với nghiên cứu của Veiga I.M. và CS (2009) trên 72 người bình thường ở Miền bắc Việt Nam, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C là 59,7% và allele 3435T là 40,3% [89]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu chưa phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới, tần số của allele *MDR1* 3435T cao hơn so với allele 3435C và có liên quan đến nhiễm *H. pylori* và một số bệnh lý. Theo nghiên cứu của Sugimoto M. và CS (2008) ở Nhật trên 163 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 71,8%, ở 215 bệnh nhân loét dạ dày có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 73,9% và ở 150 bệnh nhân ung thư dạ dày có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 67,3% [145]. Theo Slagacka A. và CS (2011) ở Ba lan trên 96 người bình thường, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C chiếm 53,1%, allele 3435T là 46,9% và trên 196 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C chiếm 44,6% và allele 3435T là 55,4%. Tỷ lệ allele *MDR1* 3435T ở bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng không khác biệt so với người bình thường (p>0,05). Tỷ lệ allele *MDR1* 3435T ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* là 61,4%, cao hơn bệnh nhân loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ allele 3435T là 48,9% (p<0,05) [146]. Theo nghiên cứu của BaniHani N.M. và CS (2020) ở Jordan trên 257 người có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C là 53,3%, allele 3435T là 46,7%. Ở 155 người không nhiễm *H. pylori*, allele *MDR1* 3435C là 61%, tỷ lệ allele 3435T là 39%. Tỷ lệ allele *MDR1* 3435T ở người có nhiễm *H. pylori* cao hơn người không nhiễm *H. pylori* (p<0,05) [147]. Theo nghiên cứu của Amjadi O. và CS (2018) ở Iran trên 196 người bình thường, tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 59,7%, allele 3435C là 40,3% và trên bệnh nhân ung thư phổi tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 57,1%, allele 3435C là 42,9%, không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *MDR1* 3435T và allele 3435C giữa người bệnh ung thư phổi và người bình thường (p>0,05) [148]. Sự khác nhau về phân

bố tỷ lệ allele *MDR1* C3435T trong nghiên cứu so với các nghiên cứu trên thế giới có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu và dân tộc.

Từ bảng 3.23 cho thấy tỷ lệ allele *MDR1* 3435C ở bệnh nhân nữ chiếm 78,3% cao hơn ở bệnh nhân nam là 64,6% và tỷ lệ allele *MDR1* 3435T ở bệnh nhân nam chiếm 35,4% cao hơn bệnh nhân nữ là 21,7%. Phân bố tỷ lệ allele *MDR1* C3435T ở nam và nữ không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng. Sự phân bố allele *MDR1* 3435T theo giới tính trong nghiên cứu thấp hơn một số nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Li Y. và CS (2006) ở Trung Quốc trên 265 người tình nguyện khỏe mạnh, phân bố tỷ lệ allele *MDR1* C3435T theo giới tính. Ở nam allele *MDR1* 3435C chiếm tỷ lệ 55,9%, allele 3435T chiếm tỷ lệ 44,1%; ở nữ allele *MDR1* 3435C chiếm tỷ lệ 56,5%, allele 3435T chiếm tỷ lệ 43,5% [149]. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy tần suất allele *MDR1* 3435T có liên quan đến nhiễm *H. pylori* và một số bệnh lý. Theo nghiên cứu của Slagacka A. và CS (2011) ở Ba Lan trên 101 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* và 96 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori*: ở 65 bệnh nhân nữ loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 59,2% và allele 3435C là 40,8% và ở bệnh nhân nữ loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 55,0% và allele 3435C là 45,0%; không có sự khác biệt về tỷ lệ allele *MDR1* C3435T giữa 2 nhóm bệnh nhân (p>0,05). Ở 36 bệnh nhân nam: loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 65,3% cao hơn loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ allele *MDR1* 3435T là 38,6%, với p<0,05 [146]. Theo nghiên cứu của Drozdzik M. và CS (2009) ở Ba lan trên 191 người bình thường, tỷ lệ allele *MDR1* 3435C chiếm 55,2%, allele 3435T là 44,8% và trên 162 bệnh nhân nam vô sinh có tỷ lệ allele 3435C chiếm 46,9%, allele 3435T là 53,1%. Tỷ lệ allele *MDR1* 3435T ở bệnh nhân nam vô sinh cao hơn người bình thường (p=0,028) [150].

Sự khác biệt về tỷ lệ allele *MDR1* C3435T trong nghiên cứu so với các tác giả nước ngoài có thể do sự khác nhau về vị trí địa lý và dân tộc của miền nam Việt Nam với một số quốc gia trên thế giới có thể do sự khác nhau về đặc điểm di truyền.

4.3.2.2. Phân bố các kiểu gen MDR1 C3435T

Kiểu gen *MDR1* C3435T chủ yếu thường gặp kiểu gen 3435C/C chiếm tỷ lệ 48% và 3435C/T chiếm tỷ lệ 39,2%; ít gặp hơn là kiểu gen 3435T/T chiếm tỷ lệ 12,8%. (Bảng 3.24). Tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C trong nghiên cứu phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Veiga I.M. và CS (2009) trên 72 người bình thường ở Miền Bắc Việt Nam, tỷ lệ kiểu *MDR1* 3435C/C là 31,9%, 3435C/T là 55,6%, 3435T/T là 12,5% [89]. Nghiên cứu Omar M. và CS (2013) ở Úc trên 91 bệnh nhân được nội soi dạ dày, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 22%, 3435C/T là 31%, 3435T/T là 47% [151].

Phân bố tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng (Bảng 3.24). Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Tahara T. và CS (2011) ở Nhật, phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở 46 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 36,9%, 3435C/T là 45,7% và 3435T/T là 17,4%; phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở 212 người không loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 32,5%, 3435C/T là 50,5% và 3435T/T là 17,0%; không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T giữa 2 nhóm (p>0,05) [152]. Theo nghiên cứu của BaniHani N.M. và CS (2020) ở Jordan trên 257 người có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 27,3%, 3435C/T là 52,1% và 3435T/T là 20,6%. Ở 155 người không nhiễm *H. pylori*, *MDR1* 3435C/C là 38,1%, 3435C/T là 45,2% và 3435T/T là 16,8%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T ở người có nhiễm *H. pylori* cao hơn người không nhiễm *H. pylori* (p>0,05) [147]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu chưa phù hợp với nghiên cứu của Slagacka A. và CS (2011) ở Ba Lan trên196 bệnh nhân loét dạ dày tá

tràng, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 23,5%, 3435C/T là 42,3% và 3435T/T là 34,2% và ở 95 người bình thường có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 28,1%, 3435C/T là 50,0%, 3435T/T là 21,9%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T giữa bệnh nhân loét dạ dày tá tràng và người bình thường (p>0,05). Ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori,* tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 19,8%, 3435C/T là 37,6% và 3435T/T là 42,6% và ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori,* tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 27,4%, 3435C/T là 47,4% và 3435T/T là 25,2%. Bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435 T/T và 3435C/T cao hơn gấp 2,45 lần và 1,56 lần so với kiểu gen *MDR1* 3435C/C (p<0,05) [146]. Nghiên cứu của Drozdzik M. và CS (2009) ở Ba lan trên 191 người bình thường, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 30,4%, 3435C/T là 49,7%, 3435T/T là 19,9% và ở 162 bệnh nhân nam vô sinh, có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435 C/C là 17,9%, 3435C/T là 58,0%, 3435T/T là 24,1%. Kiểu gen *MDR1* 3435C/T và 3435T/T ở bệnh nhân nam vô sinh cao hơn người bình thường (p<0,05) [150].

Sự khác biệt về phân bố tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu và dân tộc ở các quốc gia khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi về việc phân bố kiểu gen *MDR1* C3435T ở người Việt Nam loét tá tràng có thể hữu ích trong việc dự đoán nguy cơ bệnh tật và có lợi trong việc điều chỉnh chế độ thuốc của bệnh nhân. Với những bằng chứng ngày càng tăng của các kiểu gen *MDR1* 3435C/T và 3435T/T có thể ảnh hưởng đến dược lực học và dược động học của dược phẩm, sẽ có lợi khi nhận ra mô hình kiểu gen này có thể được sử dụng để điều chỉnh chế độ thuốc cho bệnh nhân để đáp ứng thuốc tốt hơn.

Tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C ở bệnh nhân nữ là 60,9%, cao hơn ở bệnh nhân nam là 44,3% và tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/T, 3435T/T ở bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ. Tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T ở nam và nữ không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh loét tá tràng và nhóm chứng (Bảng 3.25). Sự

phân bố các kiểu gen *MDR1* 3435C/T theo giới tính, ở bệnh nhân nam và nữ cao hơn nghiên cứu của Slagacka A. và CS (2011) ở Ba Lan: ở bệnh nhân nữ loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* có phân bố kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 23,1%, 3435C/T là 35,4%, 3435T/T là 41,5% và ở nhóm loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 21,7%, 3435C/T là 46,8%, 3435T/T là 31,7%; không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T giữa 2 nhóm bệnh nhân (p>0,05). Ở bệnh nhân nam loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 13,9%, 3435C/T là 41,7%, 3435T/T là 44,4% và ở nhóm loét dạ dày tá tràng không nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 37,1%, 3435C/T là 48,6%, 3435T/T là 14,3%. Bệnh nhân nam loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435T/T là 13,9% và 3435C/T cao hơn gấp 8,34 lần và 2,90 lần so với kiểu gen 3435C/C (p<0,05). Đa hình gen *MDR1* C3435T không phải là yếu tố chính cho sự nhạy cảm về di truyền với loét dạ dày tá tràng, nhưng ở một nhóm bệnh nhân nam bị loét dạ dày tá tràng, đa hình gen *MDR1* C3435T dường như là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển nhiễm *H. pylori* [146]. Sự khác biệt về phân bố tỷ lệ kiểu gen *MDR1* C3435T giữa hai nghiên cứu có thể do khác nhau về vị trí và dân tộc giữa hai quốc gia.

4.4. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19, MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori*

4.4.1. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 với hiệu quả điều trị Helicobacter pylori

Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.26, 3.27) cho thấy tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa nhanh (EM) là 87,5%, chuyển trung bình (IM) là 97,2% và chuyển hóa kém (PM) là 100%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* giữa các kiểu hình EM, IM, PM của gen *CYP2C19* (p>0,05). Kết quả phù hợp với một số nghiên cứu ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Bùi Hữu Hoàng và CS (2017) trên 186 bệnh nhân, điều trị tiệt

trừ *H. pylori* dựa vào kháng sinh đồ với thuốc PPI là esomeprazole, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình CYP2C19 EM là 84,7%, IM là 80,8% và PM là 81,8%, với p>0,05 [100]. Theo nghiên cứu của Hồ Tấn Phát và CS (2018) trên 97 bệnh nhân đã thất bại tiệt trừ *H. pylori* trước đó, điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBTM trong 14 ngày, tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình CYP2C19 (ở bệnh nhân điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công, tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 48,9%, IM là 41,3% và PM là 9,8%, với p>0,05) [101]. Một số nghiên cứu trên thế giới về ảnh hưởng của kiểu hình CYP2C19 đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori*. Theo Okimoto T. và CS (2016) nghiên cứu điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng, loét dạ dày/ loét tá tràng, viêm teo niêm mạc dạ dày, ung thư dạ dày bằng phác đồ RAC (111 bệnh nhân) trong 7 ngày, kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 69,7%, IM là 74,4% và PM là 68,4%, kiểu hình CYP2C19 không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Điều trị bằng phác đồ EAC (108 bệnh nhân) trong 7 ngày, kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu hình CYP2C19 EM là 77,3%, IM là 75,5% và PM là 71,4%, kiểu hình CYP2C19 không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [143]. Nghiên cứu của Lin T.J. và CS (2018) điều trị tiệt trừ *H. pylori ở* 88 bệnh nhân bằng phác đồ nối tiếp trong 14 ngày với thuốc PPI là rabeprazole, ở nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 41,77%, IM là 45,57% và PM là 12,66%. Ở nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 EM là 66,67%, IM là 16,67% và PM là 16,67%. Kiểu hình CYP2C19 không ảnh hưởng đến kết quả điều trị *H. pylori* [153]. Nghiên cứu của Auttajaroon J. và CS (2019) điều trị trên 100 bệnh nhân có triệu chứng khó tiêu, nhiễm *H. pylori* bằng phác đồ RBCL (rabeprazole, bismuth, clarithromycin, levofloxacin) trong 7 ngày (47 bệnh nhân) và trong 14 ngày (53 bệnh nhân), tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân điều trị 7 ngày ở kiểu hình CYP2C19 RM

là 92,0%, IM là 81,0% và PM là 100%; tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân điều trị 14 ngày ở kiểu hình CYP2C19 RM là 96,3%, IM là 93,3% và PM là 100%. Kiểu hình CYP2C19 không ảnh hưởng đến kết quả điều trị *H. pylori* [154]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên, khi sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth với thuốc ức chế bơm proton là rabeprazole thì kiểu hình CYP2C19 không ảnh hưởng đến kết quả điều trị *H. pylori*.

4.4.2. Mối liên quan giữa đa hình gen MDR1 C3435T với hiệu quả điều trị Helicobacter pylori

Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.28, 3.29) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T (p>0,05) với tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở kiểu gen *MDR1* 3435CC, 3435C/T, 3435T/T tương ứng là 87,0%, 97,1% và 90,9%. Kết quả nghiên cứu phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới về ảnh hưởng của gen *MDR1* C3435T lên kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ có thuốc ức chế bơm proton. Theo Oh J.H. và CS (2009) nghiên cứu điều trị tiệt trừ *H. pylori* trên 210 bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng, viêm dạ dày có nhiễm *H. pylori* bằng phác đồ ba thuốc PAC trong 7 ngày. Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T là 82,7%, 84,4% và 76,9% tương ứng, không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T, với p>0,05 [134]. Theo Gawronska-Szklarz B. và CS (2010) nghiên cứu điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ ba thuốc PAM ở 139 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*. Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 75,0%, 3435C/T là 73,77% và 3435T/T là 73,53%; tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 25,0%, 3435C/T là 26,23% và 3435T/T là 26,47%. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ

lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* C3435T, với p>0,05 [97]. Theo nghiên cứu của Karaca O.R. và CS (2017) trên 194 bệnh nhân loét tá tràng, viêm dạ dày có *H. pylori* dương tính bằng phác đồ nối tiếp (pansoprazole, bismuth, amoxicillin) 7 ngày và tiếp theo (pansoprazole, metronidazole, bismuth, tetracycline) trong 7 ngày. Trong nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 16,1%, 3435C/T là 55,2% và 3435T/T là 28,7% và trong nhóm điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại, tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 33,3%, 3435C/T là 50,0% và kiểu 3435T/T là 16,7%, không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công giữa các nhóm kiểu gen *MDR1* 3435C/C, 3435C/T và 3435T/T, với p>0,05 [98]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên cho thấy đa hình gen *MDR1* C3435T không ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng sử dụng phác đồ có thuốc PPI như pantoprazole, rabeprazole.

4.4.3. Mối liên quan giữa đa hình gen CYP2C19 + MDR1 C3435T với kết quả điều trị Helicobacter pylori

Bệnh nhân không có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* là 95,5% và có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên là 80%. Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại ở bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C cao gấp 5,333 lần so với bệnh nhân không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên, với p<0,05 (Bảng 3.30). Phân tích hồi qui đa biến logistic, kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* có sự khác biệt giữa nhóm có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C và không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên (Bảng 3.31). Bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435(C/C+TT) có kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao gấp 6 lần so với bệnh nhân không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên, với p<0,05 (Bảng 3.30). Phân tích hồi qui đa biến logistic, kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* có sự khác biệt giữa nhóm có kiểu hình CYP2C19 EM +

kiểu gen *MDR1* 3435C/C+T/T và không có cả kiểu hình + kiểu gen kể trên (Bảng 3.32). Tuy nhiên, tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có và không có kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435(C/C+C/T) không có sự khác biệt, với p>0,05 (Bảng 3.29). Theo Sugimoto M. và CS (2014), kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố như sự đề kháng kháng sinh clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, amoxicillin của vi khuẩn *H. pylori*, kiểu gen *CYP2C19* chuyển hóa nhanh và kiểu gen *MDR1* 3435C/C của cơ thể…[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa nhanh (*CYP2C19**1/*1) hoặc kiểu gen *MDR1* 3435C/C không ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* khi sử dụng phác đồ RBTT với thuốc PPI là rabeprazole. Nhưng ở những bệnh nhân có đồng thời hai loại kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C có tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công bằng phác đồ RBTT thấp hơn những bệnh nhân không có đồng thời kiểu hình + kiểu gen kể trên. Ở những bệnh nhân này có kiểu gen *MDR1* 3435C/C làm giảm hấp thu thuốc PPI hơn so với kiểu gen 3435C/T và 3435T/T, có thể làm nồng độ thuốc trong máu thấp hơn dẫn đến hiệu quả ức chế tiết acid trong dạ dày của thuốc PPI kém hơn. Ở bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM làm chuyển hóa thuốc PPI qua gan nhanh hơn các kiểu hình IM và PM, làm cho nồng độ thuốc PPI trong máu thấp hơn, dẫn đến làm giảm ức chế tiết acid trong dạ dày hơn so với kiểu hình CYP2C19 IM và PM. Vì vậy, khi bệnh nhân có đồng thời hai kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C làm giảm hấp thu thuốc PPI vào cơ thể và chuyển hóa nhanh thuốc PPI qua gan, dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong máu và làm giảm ức chế tiết acid trong dạ dày, do đó làm giảm hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* so với người không có cả hai kiểu gen này.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu 102 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* được điều trị bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-Tetracycline-Tinidazole chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Tetracycline

- Tỷ lệ bệnh nhân điều trị tiệt trừ *H. pylori* tính theo PP và ITT là 91,3% và 82,4%.

- Tỷ lệ bệnh nhân điều trị liền sẹo ổ loét tá tràng tính theo PP và ITT là 96,7% và 87,3%.

- Triệu chứng lâm sàng theo thang điểm GSRS sau điều trị giảm so với trước điều trị ($p<0,05$).

2. Tỷ lệ allele và kiểu gen của đa hình gen *CYP2C19, MDR1* C3435T ở bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*

2.1. Đa hình gen *CYP2C19*

- Tỷ lệ allele *CYP2C19**1, *2 và *3 là 71,1%, 25,0% và 3,9% tương ứng.

- Tỷ lệ kiểu gen *CYP2C19**1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3 và *3/*3 là 50%, 38,2%, 3,9%, 4,9%, 2,0% và 1,0% tương ứng.

2.2. Đa hình gen *MDR1* C3435T

- Tỷ lệ allele *MDR1* 3435C và T là 67,6% và 32,4%.

- Tỷ lệ kiểu gen *MDR1* 3435C/C, C/T và T/T là 48%, 39,2% và 12,8% tương ứng.

3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19, MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* bằng phác đồ Rabeprazole-Bismuth-Tinidazole-Tetracycline.

3.1. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori*

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có kiểu hình CYP2C19 EM, IM và PM là 87,5%, 94,4% và 100% tương ứng. Không có sự khác biệt giữa các kiểu hình CYP2C19.

3.2. Mối liên quan giữa đa hình gen *MDR1* với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori*

Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có kiểu gen *MDR1* 3435C/C, C/T và T/T là 87,0%, 97,1% và 90,9% tương ứng. Không có sự khác biệt giữa các kiểu gen *MDR1* C3435T.

3.3. Mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* + *MDR1* C3435T với hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori*

- Tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân có kết hợp kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C là 80,0%, thấp hơn so với các trường hợp không có cả kiểu hình và kiểu gen kể trên là 95,5% ($p<0,05$).

- Ở bệnh nhân có kết hợp kiểu hình CYP2C19 EM + kiểu gen *MDR1* 3435C/C, có tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* thất bại cao hơn gấp 5,333 lần so với các trường hợp không có cả kiểu hình và kiểu gen kể trên ($p<0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu mối liên quan của đa hình gen *CYP2C19, MDR1* với hiệu quả điều trị bằng phác đồ RBTT ở 102 bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*, chúng tôi xin có đề xuất:

Nghiên cứu thêm về ảnh hưởng của kiểu hình CYP2C19 EM và kiểu gen *MDR1* 3435C/C đến hiệu quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* với các thuốc PPI khác như omeprazole, lansoprazole, pantoprazole và esomeprazole.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Thanh Liêm, Trần Việt Tú, Nguyễn Bá Vượng và cs** (2020). Ảnh hưởng của đa hình gen *MDR1* C3435T lên tỷ lệ tiệt trừ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng bằng phác đồ bốn thuốc rabeprazole, bismuth, tetracycline và tinidazole. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 488(2): 26- 29.
2. **Nguyen Thanh Liem, Tran Viet Tu, Nguyen Ba Vuong, et al** (2020). Effects of *CYP2C19* genotype on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients by quadruple therapy with rabeprazole, bismuth, tetracycline and tinidazole. *Tạp chí Y dược học quân sự*, 45(3): 134- 138.

` TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Graham Y.D. (2014). History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, 20(18): 5191-5204.
2. Hooi Y.K.J., Lai Y.W., Ng K.W., et al. (2017). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology., 153(2): 420-429.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* inf.ection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.*, 56(6): 772-781.
4. Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U., et al. (2001). Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 364(6): 551-557.
5. Hoffmeyer S., Burk O., Von Richter O., et al. (2000). Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 97(7): 3473-3478.
6. Litalien C., Theoret Y., Faure C. (2005). Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet.*, 44(5): 441-466.
7. Sugimoto M., Furuta T. (2014). Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and *CYP2C19* genotype. *World J Gastroenterol*., 20(21): 6400-6411.
8. Gawronska-Szklarz B., Wrzesniewska J., Starzynska T., et al. (2005). Effect of *CYP2C19* and *MDR1* polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Pharmacol.*, 61(5-6): 375-379.

9. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N., et al. (2007). Effect of *MDR1* C3435T polymorphism on cure rates of Helicobacter pylori infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to *CYP 2C19* genotypes and *23S rRNA* genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*., 26(5): 693-703.
10. Li M., Li T., Guo S., et al. (2017). The effect of *MDR1* C3435T polymorphism on the eradication rate of *H. pylori* infection in PPI-based triple therapy: A meta-analysis. *Medicine*., 96(13): 1-8.
11. McNicholl G.A., Linares M.P., Nyssen P.O., et al. (2012). Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*., 36(5): 414-425.
12. Kuo C.H., Wang W.S.S., Hsu W.H., et al. (2010). Rabeprazole can overcome the impact of *CYP2C19* polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter*., 15(4): 265-272.
13. Ormeci A., Emrence Z., Baran B., et al. (2016). Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the *Helicobacter pylori* eradication rate following two-week triple therapy with pantoprazole or rabeprazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*., 20(5): 879-885.
14. Tang H.L., Li Y., Hu H.G., et al. (2013). Effects of *CYP2C19* loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*., 8(4): 1-9.
15. Onal K.I., Gokcan H., Benzer E., et al. (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): p. 642-646.

16. Bùi Chí Nam, Nguyễn Thị Cẩm Tú, Phạm Thị Thu Hương (2016). Đánh giá hiệu quả điều trị diệt *Helicobacter pylori* bằng phác đồ PCA, PTMB, PLA. *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam*., 9(45): 2851-2854.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain A.C., et al. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.*, 61(5): 646-664.
18. 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(1): 73-75.
19. 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, Hà Nội.
20. El Rouby N., Lima J.J., Johnson A.J. (2018). Proton pump inhibitors: from *CYP2C19* pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 14(4): 447-460.
21. Trần Việt Tú (2011). Loét dạ dày - tá tràng. Trong: *Nội tiêu hóa*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Hà Nội: 174-184.
22. Lanas A., Chan L.K.F. (2017). Peptic ulcer disease. *Lancet.*, 390(10094): 613-624.
23. Thái Thị Hồng Nhung (2020). Nghiên cứu các tổn thương đường tiêu hóa trên và tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân đến nội soi tại bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ năm 2019. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*., 10(1): 72-77.
24. Fashner J., Gitu C.A. (2015). Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and *H. pylori* Infection. *Am Fam Physician.*, 91(4): 236-442.
25. Trần Thiện Trung (2008). Loét dạ dày - tá tràng. Trong: *Bệnh dạ dày - tá tràng và nhiễm Helicobacter pylori*, Nhà xuất bản Y học, TP Hồ Chí Minh: 127-201.

26. Đào Văn Long (2018). Loét dạ dày tá tràng. Trong: *Bệnh học nội khoa*, tái bản lần thứ 3, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tập 2: 25-33.
27. Nawaz M., Jehanzaib M., Khan K., et al. (2008). Role of barium meal examination in diagnosis of peptic ulcer. *J Ayub Med Coll Abbottabad.*, 20(4): 59-61.
28. Banerjee S., Cash D.B., Dominitz A.J., et al. (2010). The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc.*, 71(4): 663-668.
29. Ramakrishnan K., Salinas C.R. (2007). Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician.*, 76(7): 1005-1012.
30. Nguyễn Thái Sơn (2011). Vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Trong: *Vi sinh Y học.* Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Hà Nội: 219-227.
31. Aftab H., Yamaoka Y., Ahmed F., et al. (2018). Validation of diagnostic tests and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Bangladesh. J *Infect Dev Ctries.*, 12(5): 305-312.
32. Aumpan N., Vilaichone R.K., Chotivitayatarakorn P., et al. (2019). High Efficacy of Rapid Urine Test for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Thai People. *Asian Pac J Cancer Prev*., 20(5): 1525-1529.
33. Pourlak T., Shokouhi B., Vahedi A. (2017). Role of *Helicobacter Pylori* stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection. *J Anal Res Clin Med.*, 5(3): 86-90.
34. Kwon H.Y., Kim N., Yoon H., et al. (2019). Effect of Citric Acid on Accuracy of (13)C-Urea Breath Test after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in a Region with a High Prevalence of Atrophic Gastritis. *Gut and liver*., 13(5): 506-514.
35. Liu Q., Qic D., Kang J., et al. (2015). Efficacy of real-time PCR-based detection of *Helicobacter pylori* infection and genotypic resistance-guided quadruple therapy as the first-line treatment for functional

dyspepsia with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 27(3): 221-225.

36. Matta J.A., Zambrano C.D., Pazos J.A. (2018). Punctual mutations in *23S rRNA* gene of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Colombian populations. *World J Gastroenterol.*, 24(14): 1531-1539.
37. Malfertheiner P., Chan K.F., McColl E.K. (2009). Peptic ulcer disease. *Lancet.*, 374(9699): 1449-1461.
38. Lam K.S., Talley J.N. (1998). Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.*, 13(1): 1-12.
39. Graham Y.D., Lu H., Yamaoka Y. (2007). A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter.*, 12(4): 275-278.
40. Bộ Y Tế (2015). Diệt *Helicobacter pylori* trong bệnh lý dạ dày tá tràng. Trong: *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội: 145-147.
41. Malfertheiner, P., Megraud F., O'Morain A.C., et al. (2016). Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.*, 66(1): 1-25.
42. Zagari M.R., Romano M., Ojetti V., et al. (2015). Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis.*, 47(11): 903-912.
43. Chey D.W., Leontiadis I.G., Howden W.C., et al. (2017). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.*, 112(2): 212-239.
44. Fallone A.C., Chiba N., Zanten V.S., et al. (2016). The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.*, 151(1): 51-69.

45. Fock M.K., Katelaris P., Sugano K., et al. (2009). Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.*, 24(10): 1587-1600.
46. Asaka M., Kato M., Takahashi S., et al. (2010). Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter.*, 15(1): 1-20.
47. Liu Z.W., Xie Y., Lu H., et al. (2018). Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.*, 23(2): 1-17.
48. Yaxley J., Chakravarty B. (2014). *Helicobacter pylori* eradication - an update on the latest therapies. *Aust Fam Physician.*, 43(5): 301-305.
49. Trường Đại học Y Hà Nội (2018). *Dược lý học lâm sàng*, tái bản lần thứ 3, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
50. De Francesco V., Bellesiaa A., Ridola L., et al. (2017). First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Ann Gastroenterol.*, 30(4): 373-379.
51. Trần Thiện Trung, Phạm Văn Tấn, Quách Trọng Đức và CS (2009). Hiệu quả phác đồ EAL và EBMT trong tiệt trừ *Helicobacter pylori* sau điều trị thất bại lần đầu. *Y học TP. Hồ Chí Minh*., (13): 1-9
52. Sapmaz F., Kalkan H.I., Atasoy P., et al. (2017). A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori. Am J Ther*., 24(4): 1-6.
53. Kefeli A., Basyigit S., Yeniova O.A., et al. (2016). Comparison of three different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: A randomized clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci*., 16(1): 52-57.
54. Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Minh Triều (2016). Nghiên cứu kết quả điều trị của phác đồ rabeprazole- bismuth- tetracylin- metronidazole ở bệnh

nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* dương tính. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*., 6(3): 31-35.

55. Trần Thị Khánh Tường (2018). Hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có bismuth trong điều trị nhiễm *Helicobacter pylori. Y học TP. Hồ Chí Minh*., 22(3): 335-341.
56. Eslamia M., Yousefib B., Kokhae P., et al (2019). Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases?. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*., 64: 99–108
57. Megahed A.F., El-Assal A.M., Dabour S.A., (2017). Lactoferrin as an added therapy in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Benha Medical Journal*., 2(34): 119-122.
58. Zanger M.U., Schwab M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.*, 138(1): 103-141.
59. Lynch T., Price A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician.*, 76(3): 391-396.
60. Gene Cards, *CYP2C19 gene (Protein Coding)* (2020) accessed on 18 September 2020; Available from: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP2C19.
61. Scott A.S., Sangkuhlc K., Shuldiner R.A., et al. (2012). PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics.*, 22(2): 159-165.
62. Cardoso V.J., Abrao S.M., Berardo T.P., et al. (2017). Role of cytochrome P450 2C19 polymorphisms and body mass index in endometriosis: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*., 219: 119-123.

63. Favela-Mendoza F.A., Martinez-Cortes G., Hernandez-Zaragoza M., et al. (2015). Genetic variability of *CYP2C19* in a Mexican population: contribution to the knowledge of the inheritance pattern of *CYP2C19**17 to develop the ultrarapid metabolizer phenotype. *J Genet*., 94(1): 3-7.
64. Mirzaev B.K., Zelenskaya M.E., Barbarash L.o., et al. (2017). *CYP2C19* polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmgenomics Pers Med*., 10: 107-114.
65. Ganoci L., Bozina T., Skvrce M.N., et al. (2017). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 in the Croatian population. *Drug Metabol Ther*., 32(1): 11-21.
66. Krasniqi V., Dimovski A., Bytyqi Q.H., et al. (2017). Genetic polymorphisms of *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP3A5* in Kosovar population. *Arh Hig Rada Toksikol.*, 68(3): 180-184.
67. Ota T., Kamada Y., Hayashida M., et al. (2015). Combination analysis in genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese population. *Int J Med Sci.*, 12(1): 78-82.
68. Tabari G.R., Marjani A., Ataby A.O., et al. (2013). Genetic Polymorphism of Cytochrome p450 (2C19) Enzyme in Iranian Turkman Ethnic Group. *Oman Med J.*, 28(4): 237-244.
69. Ang Y.G., Yu Y.C., Subramaniam V., et al. (2016). Detection of *CYP2C19* Genetic Variants in Malaysian Orang Asli from Massively Parallel Sequencing Data. *PLoS One*., 11(10): 1-12.
70. Sukasem C., Tunthong R., Chamnanphon M., et al. (2013). *CYP2C19* polymorphisms in the Thai population and the clinical response to

clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med.*, 6: 85-91.

71. Vu N.P., Nguyen T.T.H., Tran T.B.N., et al. (2019). *CYP2C19* genetic polymorphism in the Vietnamese population. *Annal of Human Biology.*, 46(6): 491-497.

72. Nguyễn Thị Minh Ngọc, Nguyễn Thị Trang, Lương Thị Lan Anh và cs (2017). Ứng dụng realtime - PCR để xác định nhanh các đa hình gen *CYP2C19* và *ITGB3* trong chẩn đoán tính kháng thuốc clopidogrel và aspirin ở bệnh nhân đặt stent động mạch vành. *Tạp chí y - dược học quân sự., số chuyên đề hình thái học*: 311-316.

73. Lương Bắc An, Vũ Diễm My, Bùi Hữu Hoàng và cs (2016). Phát hiện kiểu gen *CYP2C19* bằng phương pháp PCR-RFLP trên mẫu sinh thiết dạ dày ở bệnh nhân nhiễm *Helicobacter pylori. Y học TP. Hồ Chí Minh*., 20(1): 301-306.

74. Nguyễn Thị Thúy Mậu, Vũ Ngọc Trung, Nguyễn Hữu Hiếu và cs (2017). Bước đầu đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen *CYP2C19* và độ ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại một số bệnh viện ở Hà Nội. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược.,* 33(2): 68-74.

75. Đỗ Đức Thuần, Phạm Đình Đài, Trần văn Khoa (2020). Nghiên cứu tỷ lệ kháng clopidogrel và ảnh hưởng của alen *CYP2C19**2, *3 tới đáp ứng của clopidogrel ở bệnh nhân nhồi máu não. *Tạp chí Y-dược học quân sự*., 2: 85-90.

76. Hoyumpa M.A., Trevino-Alanis H., Grimes I., et al. (1999). Rabeprazole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. *Clin Ther*., 21(4): 691-701.

77. Hayato S., Hasegawa S., Hojo S., et al. (2012). Dose-response relationships of rabeprazole 5, 10, 20, and 40 mg once daily on

suppression of gastric acid secretion through the night in healthy Japanese individuals with different *CYP2C19* genotypes. *Eur J Clin Pharmacol*., 68(5): 579-588.

78. Kagami T., Sugimoto M., Ichikawa H., et al. (2015). One-day front-loading with four doses of rabeprazole followed by a standard twice-daily regimen provides sufficient acid inhibition in extensive metabolizers of *CYP2C19*. *Eur J Clin Pharmacol*., 71(12): 1467-1475.
79. Gene Cards, *ABCB1 Gene (Protein Coding)* (2020) accessed on 18 September 2020; Available from: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1&keywords=MDR1.
80. Jelen M.A., Sałagacka A., Zebrowska K.M., et al. (2015). The Influence of C3435T Polymorphism of the *ABCB1* Gene on Genetic Susceptibility to Depression and Treatment Response in Polish Population - Preliminary Report. *Int J Med Sci.*, 12(12): 974-979.
81. Fung L.K., Gottesman M.M. (2009). A synonymous polymorphism in a common *MDR1* (*ABCB1*) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta.*, 1794(5): 860-871.
82. Jaramillo-Rangel G., Ortega-Martinez M., Cerda-Flores M.R., et al. (2018). C3435T polymorphism in the *MDR1* gene and breast cancer risk in northeastern Mexico. *Int J Clin Exp Pathol.*, 11(2): 904-909.
83. Ayala V.E., Carbajal M.P., Coelho B.E., et al. (2019). Geographic distribution of the 3435C>T polymorphism of the *MDR1* gene in Peruvian populations. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*., 34(3): 1-7.
84. Manna I., Gambardella A., Angelo Labate A., et al. (2005). Polymorphism of the multidrug resistance 1 gene *MDR1/ABCB1* C3435T and response to antiepileptic drug treatment in temporal lobe epilepsy. *Seizure.*, 24: 124-126.

85. Mijac D., Vukovic-Petrovic I., Mijac V., et al. (2018). *MDR1* gene polymorphisms are associated with ulcerative colitis in a cohort of Serbian patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One.*, 13(3): 1-15.

86. Xiao Z., Yin G., Ni Y., et al. (2017). *MDR1* polymorphisms affect the outcome of Chinese multiple myeloma patients. *Biomed Pharmacother*., 95: 743-748.

87. Phuthong S., Settheetham-Ishida W., Natphopsuk S., et al. (2017). Haplotype Analysis of *MDR1* and Risk for Cervical Cancer in Northeastern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*., 18(7): 1815-1819.

88. Lee S.S., Kim S.Y., Kim W.Y., et al. (2005). *MDR1* genetic polymorphisms and comparison of *MDR1* haplotype profiles in Korean and Vietnamese populations. *Ther Drug Monit*., 27(4): 531-535.

89. Veiga I.M., Asimus S., Ferreira E.P., et al. (2009). Pharmacogenomics of *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* and *MDR1* in Vietnam. *Eur J Clin Pharmacol.*, 65(4): 355-363.

90. Akoz A., Turkdogan A.K., Dagli B., et al. (2019). Does *MDR1* Analysis Predict Medical Therapy Modifications in Patients with Atrial Fibrillation?. *J Coll Physicians Surg Pak*., 29(7): 608-611.

91. Yau W.P., Loh W.T.C., Vathsala A. (2019). Conversion from Twice-Daily Prograf(®) to Once-Daily Advagraf(®) in Multi-ethnic Asian Adult Renal Transplant Recipients With or Without Concomitant Use of Diltiazem: Impact of *CYP3A5* and *MDR1* Genetic Polymorphisms on Tacrolimus Exposure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*., 44(4): 481-492.

92. Đào Văn Long (2014). *Bài tiết acid dịch vị và bệnh lý liên quan*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

93. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T., et al. (2013). Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in *CYP2C19* rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*., 38(9): 1129-1137.
94. Lin Y.A., Wang H., Gu Z.J., et al. (2017). Effect of *CYP2C19* Gene Polymorphisms on Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin, and Levofloxacin Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Med Sci Monit.*, 23: 2701-2707.
95. Kang M.J., Kim N., Lee H.D., et al. (2008). Effect of the *CYP2C19* polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by 7-day triple therapy with regular proton pump inhibitor dosage. *J Gastroenterol Hepatol.*, 23: 1287-1291.
96. Saito Y., Serizawa H., Kato Y., et al. (2015). First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by *CYP2C19* genotype. *World J Gastroenterol*., 21(48): 13548-13554.
97. Gawronska-Szklarz B., Siuda A., Kurzawski M., et al. (2010). Effects of *CYP2C19, MDR1*, and *INTERLEUKIN 1-B* gene variants on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with pantoprazole, amoxicillin, and metronidazole. *Eur J Clin Pharmacol.*, 66(7): 681-687.
98. Karaca O.R., Kalkisim S., Altinbas A., et al. (2017). Effects of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and *MDR1* Transporter on Pantoprazole Metabolism and *Helicobacter pylori* Eradication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 120(2): 199-206.
99. Trần Ngọc Lưu Phương, Phạm Hùng Vân (2014). Tính đa hình của enzyme *CYP2C19* trên bệnh nhân Việt Nam bị viêm loét dạ dày tá tràng

do nhiễm *H. pylori* đã được điều trị. *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam.*, 9(37): 2391-2399.

100. Bùi Hữu Hoàng, Lê Thị Xuân Thảo, Lương Bắc An và cs (2017). Ứng dụng kháng sinh đồ và tính đa hình của gen *CYP2C19* trong tiệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân đã từng thất bại điều trị. *Y học TP. Hồ Chí Minh*., 21(3): 120-129.
101. Hồ Tấn Phát, Trần Nhật Thị Ánh Phượng, Tống Phương Hoa và cs (2018). Đánh giá hiệu quả của phác đồ 4 thuốc có bismuth và tác động của kiểu gen *CYP2C19* trong tiệt trừ *Helicobacter pylori* đã thất bại điều trị trước đó. *Y học TP. Hồ Chí Minh*., 22(5): 98-104.
102. Lee S.S., Lee S.J., Gwak J., et al. (2007). Comparisons of *CYP2C19* genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations. *Ther Drug Monit.*, 29(4): 455-459.
103. Masebe M.T., Bessonga O.P., Nwobegahay J., et al. (2012). Prevalence of *MDR1* C3435T and *CYP2B6* G516T polymorphisms among HIV-1 infected South African patients. *Dis Markers.*, 32(1): 43-50.
104. Svedlund J., Sjodin I., Dotevall G. (1988). GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci.*, 33(2): 129-134.
105. Tytgat J.N.G., Tytgat J.A.S. (2009). Inflammatory Disorders . In: *Grading and Staging in Gastroenterology*, Thieme, New York: 130-145.
106. Dixon F.M., Path C.R.F., Genta M.R., et al. (1996). Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.*, 20(10): 1161-1181.
107. Chun J.Y., Kim K.J., Hwang I.T., et al. (2007). Dual priming oligonucleotide system for the multiplex detection of respiratory viruses and SNP genotyping of *CYP2C19* gene. *Nucleic Acids Res.*, 35(6): 1-6.

108. Lefebvre M., Chang J.H., Morse A., et al (2013). Adherence and barriers to *H. pylori* treatment in Arctic Canada. *Int J Circumpolar Health*., 72: 1-8.

109. Graham Y.D., Lee Y.S., (2015). How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Gastroenterol Clin North Am*., 44(3): 537–563.

110. Maev V.I., Andreev N.D., Kucheryavyi A.Y., et al. (2014). Host Factors Influencing the Eradication Rate of *Helicobacter Pylori*. *World Applied Sciences Journal.*, 30: 134-140.

111. Lê Văn Nho (2012). *Nghiên cứu lâm sàng, nội soi, mô bệnh học, gen cagA, vacA và hiệu quả của phác đồ Esomeprazol – Amoxycillin-Clarythromycin ở bệnh nhân loét tá tràng Helicobacter pylori (+),* Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học y dược Huế.

112. Furuta T., Shirai N., Xiao F., et al. (2004). Polymorphism of *INTERLEUKIN-1BETA* affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2(1): 22-30.

113. Lee Y.W.V., Chau T.S., Chan W.K.A., et al. (2010). Pharmacogenetics of esomeprazole or rabeprazole-based triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Hong Kong non-ulcer dyspepsia Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther.*, 35(3): 343-350.

114. Vũ Thị Lừu (2011). Phác đồ esomeprazol (Nexium) + amoxycilin + levofloxacin + so với esomeprazol + amoxycilin + metronidazole trong điều trị loét tá tràng có *Helicobacter pylori* dương tính. *Y học thực hành.*, 771(6): 25-28.

115. Bùi Hữu Hoàng (2011). Hiệu quả của phác đồ nối tiếp trong điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày–tá tràng. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.*, 15(1): 303-307.

116. Phạm Bá Tuyến, Phạm Thị Hoa, Vũ Văn Khiên và cs (2013). So sánh hiệu quả điều trị loét hành tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* bằng phác đồ hpmax và phác đồ OAC. *Y học thực hành*., 879(9): 125-128.
117. Bùi Chí Nam, Vũ Văn Khiên, Phan Quốc Hoàn (2020). Nghiên cứu đặc điểm kiểu gen *cagA, vacA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* và đặc điểm tổn thương mô bệnh học viêm dạ dày mạn tính của người dân tộc thiểu số Việt Nam. *Tạp chí Y-dược học quân sự*., (1): 32-39.
118. Nguyễn Đô (2017). Khảo sát sự tương quan giữa mức độ tổn thương viêm dạ dày theo phân loại Sydney cải tiến với tình trạng nhiễm HP. *Y học TP. Hồ Chí Minh*., 21(3): 142-148.
119. Selvi K.S., Jiya J.S., Vinoth B. (2019). A study of histopathology of H. Pylori gastritis in relation To *H. pylori* density in gastric biopsies. *Pathology Update: Tropical Journal of Pathology and Microbiology*., 5(6): 362-365.
120. Shah K.D., Jain S.S., Mohite A., et al. (2015). Effect of *H. pylori* density by histopathology on its complications and eradication therapy. *Trop Gastroenterol*., 36(2): 101-106.
121. Sarikaya M., Dogan Z., Ergul B., et al. (2014). Functional dyspepsia symptom resolution after *Helicobacter pylori* eradication with two different regimens. *Prz Gastroenterol*., 9(1): 49-52.
122. Buckley M., Lacey S., Doolan A., et al. (2018). The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in *Helicobacter pylori* infection: a placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutrition.*, 4(48): 1-8.
123. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Thanh Hải (2016). Viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*: Hiệu quả tiệt trừ của phác đồ bốn thuốc có Bismuth (EBTM). *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*., 9(45): 2862-2870.

124. Trần Văn Huy (2019). Nghiên cứu kết quả điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori* bằng phác đồ bốn thuốc có bismuth cải tiến RBMA 14 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*., 9(2): 28-32.
125. Trần Thị Khánh Tường (2020). Tỷ lệ tiệt trừ của phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin trong điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* lần đầu. *Tạp chí Y học Việt Nam*., 488(3): 23-26.
126. Wu M.C., Wang Y.K., Liu C.J., et al (2017). Adding Bismuth to Rabeprazole-Based First-Line Triple Therapy Does Not Improve the Eradication of *Helicobacter pylori. Gastroenterology Research and Practics*., 2017: 1-6.
127. Xie Y., Zhu Z., Wang J., et al. (2018). Ten-Day Quadruple Therapy Comprising Low-Dose Rabeprazole, Bismuth, Amoxicillin, and Tetracycline Is an Effective and Safe First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in a Population with High Antibiotic Resistance: a Prospective, Multicenter, Randomized, Parallel-Controlled Clinical Trial in China. *Antimicrob Agents Chemother*., 62(9): 1-9.
128. Gu L., Li S., He Y., et al. (2019). Bismuth, rabeprazole, amoxicillin, and doxycycline as first-line *Helicobacter pylori* therapy in clinical practice: A pilot study. *Helicobacter*.,24(4): 1-5.
129. Bang S.C., Lim H., Jeong M.H., et al. (2020). Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*., 11(5): 1314-1323.
130. Nguyễn Thị Nhã Đoan (2018). Hiệu quả của phác đồ bộ ba có Levofloxacin kết hợp Bismuth trong tiệt trừ *Helicobacter pylori. Tap chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*., 9(53): 3294-3299.
131. 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): 222-228.

132. Zhang Y.W., Hu W.L., Cai Y., et al (2018). Outcomes of furazolidone - and amoxicillin - based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection and predictors of failed eradication. *World G Gastroenterology*., 24(40): 4596-4605.
133. Yan T.L., Gao J.H., Chen D., et al (2020). Current status of *Helicobacter pylori* eradication and risk factors for eradication failure. *World G Gastroenterology*., 26(32): 4846-4856.
134. Oh J.H, Dong M.S., Choi M.G., et al. (2009). Effects of *CYP2C19* and *MDR1* genotype on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with pantoprazole, amoxycillin and clarithromycin. *J Gastroenterol Hepatol.*, 24(2): 294-298.
135. Trần Thị Khánh Tường (2019). Hiệu quả của liệu pháp kép liều cao trong tiệt trừ *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân đã thất bại phác đồ 3 thuốc chuẩn. *Y học TP. Hồ Chí Minh*., 23(2): 254-258.
136. Hashemizadeh Z., Malek-Hosseini A.S., Badiee P. (2018). Prevalence of *CYP2C19* Genetic Polymorphism among Normal People and Patients with Hepatic Diseases. *Int J Organ Transplant Med.*, 9(1): 27-33.
137. Chen L., Qin S., Xie J., et al. (2008). Genetic polymorphism analysis of *CYP2C19* in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. *Pharmacogenomics.*, 9(6): 691-702.
138. Kim K.A., Song W.K., Kim K.R., et al. (2010). Assessment of *CYP2C19* genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, and *CYP2C19**17 alleles. *J Clin Pharm Ther.*, 35(6): 697-703.

139. Denisenko P.N., Sychev A.D., Sizova M.Z., et al. (2017). Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to *CYP2C19* polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. *Pharmgenomics Pers Med.*, 10: 253-259.
140. Carano F., Sarno S., Fanti D.S., et al. (2018). Genetic variability of *CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9* and *CYP2C19* genes across the Italian Peninsula. *Ann Hum Biol.*, 45(1): 66-71.
141. Bertrand-Thiebault C., Berrahmoune H., Thompson A., et al. (2008). Genetic Polymorphism of *CYP2C19* gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation. *Ann Hum Genet.*, 72: 178-183.
142. Fudio S., Borobia M.A., Pinana E., et al. (2010). Evaluation of the influence of sex and *CYP2C19* and *CYP2D6* polymorphisms in the disposition of citalopram. *Eur J Pharmacol.*, 626(2-3): 200-204.
143. Okimoto T., Mizukami K., Ogawa R., et al. (2016). Esomeprazole- or rabeprazole-based triple therapy eradicated *Helicobacter pylori* comparably regardless of clarithromycin susceptibility and *CYP2C19* genotypes. *J Clin Biochem Nutr.*, 59(2): 149-153.
144. Akasaka T., Hokimoto S., Sueta D., et al. (2016). Sex differences in the impact of *CYP2C19* polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 310(11): 494-500.
145. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N., et al. (2008). *MDR1* C3435T polymorphism has no influence on developing *Helicobacter pylori* infection-related gastric cancer and peptic ulcer in Japanese. *Life Sci.*, 83(7-8): 301-304.
146. Salagacka A., Bartczak M., Zebrowska M., et al. (2011). C3435T polymorphism of the *ABCB1* gene: impact on genetic susceptibility to peptic ulcers. *Pharmacol Rep.*, 63(4): 992-998.

147. BaniHani N.M., Khabour F.O., Alzoubi H.K., et al. (2020). The Association between ABCB1 C1236T/C3435T SNPs and *H. pylori* Infection among Jordanians. 11(63): 1-8.
148. Amjadi O., Hedayatizadeh-Omran A., Alizadeh-Navaei R. (2018). Association between *MDR1* (C3435T) gene polymorphism and risk of breast cancer: an iranian case-control study. *Gastrointestinal Cancer Research Center.*, 5(3): 1-6.
149. Li Y., Wanga Y., Sun J., et al. (2006). Distribution of the functional *MDR1* C3435T polymorphism in the Han population of China. *Swiss Med Wkly.*, 136(23-24): 377-382.
150. Drozdzik M., Stefankiewicz J., Kurzawa R., et al. (2009). Association of the *MDR1* (*ABCB1*) gene 3435C>T polymorphism with male infertility. *Pharmacol Rep.*, 61(4): 690-696.
151. Omar S.M., Crowe A., Hughes J. (2013). Distribution of the single nucleotide polymorphism C3435T of *MDR1* gene among people in western Australia, Australia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*, 5(4): 470-473.
152. Tahara T., Shibata T., Yamashita H., et al. (2011). Influence of *MDR1* polymorphism on *H. pylori*-related chronic gastritis. *Dig Dis Sci.*, 56(1): 103-108.
153. Lin T.J., Lee H.C., Lin C.L., et al. (2018). CYP2C19 polymorphism has no influence on rabeprazole-based hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Clin Cases,*, 6(12): 514-520.
154. Auttajaroon J., Vilaichone R.K., Chotivitayatarakorn P., et al. (2019). Once-daily rabeprazole, levofloxacin, clarithromycin-MR, and bismuth for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized study of 7 or 14 days (ONCE study). *Helicobacter.*, 24(5): 1-5.

HỌC VIỆN QUÂN Y

BỘ MÔN NỘI TIÊU HÓA

-----o0o-----

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

HỌ VÀ TÊN BỆNH NHÂN:

SỐ NGHIÊN CỨU:

NGHIÊN CỨU SINH: NGUYỄN THANH LIÊM

PHIẾU NGHIÊN CỨU SỐ……

I. PHẦN HÀNH CHÍNH			
Họ và tên:			
Ngày Khám bệnh: / /			
1.	Tuổi	(năm)	
2.	Giới	0: nữ; 1: nam	
3.	Cân nặng	(Kg)	
II. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRƯỚC ĐIỀU TRỊ			
A. Triệu chứng lâm sàng			
4.	Đau thượng vị	0: không; 1: có	
4.1	Điểm GSRS đau thượng vị	(0, 1, 2, 3 điểm)	
5.	Nóng rát thượng vị	0: không; 1: có	
5.1	Điểm GSRS nóng rát thượng vị	(0, 1, 2, 3 điểm)	
6.	Ợ chua	0: không; 1: có	
6.1	Điểm GSRS độ ợ chua	(0, 1, 2, 3 điểm)	
7.	Đau lúc đói	0: không; 1: có	
7.1	Điểm GSRS đau lúc đói	(0, 1, 2, 3 điểm)	
8.	Buồn nôn và nôn	0: không; 1: có	
8.1	Điểm GSRS buồn nôn và nôn	(0, 1, 2, 3 điểm)	
B. Nội soi			
9.	Loét hành tá tràng	0: không; 1: có	
9.1.	Vị trí ổ loét	1: mặt trước; 2: mặt sau; 3: đối nhau	
9.2.	Số lượng ổ loét	1: 1 ổ; 2: 2 ổ; 3: ≥ 3 ổ	
9.3.	Kích thước ổ loét lớn nhất	1: 5-9mm; 2: 10-14mm; 3: ≥ 15mm	
9.4.	Giai đoạn ổ loét	1: A1, 2: A2; 3: H1; 4: H2; 5: S1; 6: S2	

10.	Loét D2 tá tràng	0: không; 1: có	
10.1.	Vị trí ổ loét	1: mặt trước; 2: mặt sau; 3: đối nhau	
10.2.	Số lượng ổ loét	1: 1 ổ; 2: 2 ổ; 3: ≥ 3 ổ	
10.3.	Kích thước ổ loét lớn nhất	1: 5-9mm; 2: 10-14mm; 3: ≥ 15mm	
10.4.	Giai đoạn ổ loét	1: A1, 2: A2; 3: H1; 4: H2; 5: S1; 6: S2	
C. Xét nghiệm urease test			
11.	Urease test	0: âm tính; 1: dương tính	
D. Mô bệnh học *H. pylori*			
12.	*H. pylory*	0: âm tính; 1: dương tính	
12.1	Mức độ nhiễm *H. pylory*	1: nhẹ (+); 2: vừa (++) 3: nặng (+++)	
E. Xét nghiệm gen *CYP2C19*			
13.	Sợi 1: alleles *CYP2C19*	1: alleles *1; 2: alleles *2; 3: allles *3	
14.	Sợi 2: alleles *CYP2C19*	1: alleles *1; 2: alleles *2; 3: allles *3	
15.	Kiểu gen *CYP2C19*	1: *1/*1; 2: *1/*2; 3: *1/*3; 4: *2/*2; 5: *2/*3; 6: *3/*3	
E. Xét nghiệm gen *MDR1* C3435T			
16.	Sợi 1: alleles *MDR1* C3435T	1: alleles C; 2: alleles T	
17.	Sợi 2: alleles *MDR1* C3435T	1: alleles C; 2: alleles T	
18.	Kiểu gen *MDR1* C3435T	1: C/C; 2: C/T; 3: T/T	
III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG SAU ĐIỀU TRỊ			
Ngày Khám bệnh: / /			
19.	Tái khám bệnh	0: không; 1: có	

A. Triệu chứng lâm sàng			
20.	Đau thượng vị	0: không; 1: có	
20.1	Điểm GSRS đau thượng vị	(0, 1, 2, 3 điểm)	
21.	Nóng rát thượng vị	0: không; 1: có	
21.1	Điểm GSRS nóng rát thượng vị	(0, 1, 2, 3 điểm)	
22.	Ợ chua	0: không; 1: có	
22.1	Điểm GSRS độ ợ chua	(0, 1, 2, 3 điểm)	
23.	Đau lúc đói	0: không; 1: có	
23.1	Điểm GSRS đau lúc đói	(0, 1, 2, 3 điểm)	
24.	Buồn nôn và nôn	0: không; 1: có	
24.1.	Điểm GSRS buồn nôn và nôn	(0, 1, 2, 3 điểm)	
25.	Tác dụng phụ của thuốc điều trị	0: không; 1: có	
25.1.	Loại tác dụng phụ	1: buồn nôn; 2: nôn 3: tiêu chảy; 4: táo bón 5: nhức đầu	
B. Nội soi			
26.	Loét hành tá tràng	0: không; 1: có; 2: sẹo loét	
26.1.	Vị trí	1: mặt trước; 2: mặt sau; 3: đối nhau	
26.2.	Số lượng	1: 1 ổ; 2: 2 ổ; 3: ≥ 3 ổ	
26.3.	Kích thước ổ loét lớn nhất	1: 5-9mm; 2: 10-14mm; 3: ≥ 15mm	
26.4.	Giai đoạn ổ loét	1: A1, 2: A2; 3: H1; 4: H2; 5: S1; 6: S2	
27.	Loét D2 tá tràng	0: không; 1: có; 2: sẹo loét	
27.1.	Vị trí	1: mặt trước; 2: mặt sau; 3: đối nhau	
27.2.	Số lượng	1: 1 ổ; 2: 2 ổ; 3: ≥ 3 ổ	

27.3.	Kích thước ổ loét lớn nhất	1: 5-9mm; 2: 10-14mm; 3: ≥ 15mm	
27.4.	Giai đoạn ổ loét	1: A1, 2: A2; 3: H1; 4: H2; 5: S1; 6: S2	
C. Xét nghiệm urease test			
28.	Urease test	0: âm tính; 1: dương tính	
D. Mô bệnh học *H. pylori*			
29.	*H. pylory*	0: âm tính; 1: dương tính	
29.1	Mức độ nhiễm *H. pylory*	1: nhẹ (+); 2: vừa (++); 3: nặng (+++)	

TIÊU CHÍ LỰA CHỌN NHÓM CHỨNG KHỎE MẠNH

Thuộc đề tài nghiên cứu cấp nhà nước có tên "Nghiên cứu tình trạng một số gen liên quan chuyển hóa, sự thay đổi cấu trúc mô gan ở người phơi nhiễm chất da cam/Dioxin", Mã số KHCN- 33.13/11-15.

- Sinh ra và lớn lên ở Miền bắc, hoàn toàn khỏe mạnh, không có tiền sử tiếp xúc với chất độc da cam/ dioxin và các hóa chất sử dụng trong nông nghiệp, công nghiệp có chứa dioxin.
- Không tham gia bộ đội giải phóng Miền nam, Việt Nam.
- Không có tiếp xúc với các hóa chất sử dụng trong nông nghiệp, công nghiệp có chứa chất độc da cam/ dioxin.
- Độ tuổi: 18-50 tuổi.
- Gia đình không có ai mắc các dị tật bẩm sinh, bệnh di truyền.
- Các đối tượng được tuyển trong các đợt hiến máu, khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện quân y 103 lựa chọn những người đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

ĐỀ TÀI: "NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA ĐA HÌNH GEN *CYP2C19, MDR1* VỚI HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ RBTT Ở BỆNH NHÂN LOÉT TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*"

Người thực hiện: NGUYỄN THANH LIÊM

Nơi thực hiện: Bệnh viện Trường đại học Y dược Cần Thơ. Phường An Khánh - Quận Ninh Kiều - Thành phố Cần Thơ

Tôi đã đọc và hiểu những thông tin ghi trên giấy và mục đích của nghiên cứu này. Tôi hiểu rằng:

- Tôi tham gia nghiên cứu này bằng chính sự tự nguyện của chính tôi.
- Tôi có thể từ chối trả lời bất kỳ câu hỏi nào mà tôi không muốn.
- Tôi hiểu rằng tất cả những thông tin về tôi trong nghiên cứu này được giữ bí mật hoàn toàn và chỉ được dùng duy nhất vào mục đích nghiên cứu.

Tôi đã được giải thích rõ ràng các khó chịu cũng như mục đích của việc thăm khám và lấy máu làm xét nghiệm.

Tôi hoàn toàn không phải chi trả bất kỳ chi phí nào về xét nghiệm gen *CYP2C19, MDR1* khi tham gia nghiên cứu này.

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu này sau khi đã đọc kỹ các phần trên.

Ngày tham gia nghiên cứu:……/……/ 201……

Người tham gia nghiên cứu

(Ký tên, ghi rõ họ tên)