

6. **Mühlberger D, Wenkel M, Papapostolou G, et al (2020)**, "Surgical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: Patient outcomes at 8.5 years". *PLoS One*, 15(6): e0235003. Published 2020 Jun 18. doi: 10.1371/journal.pone.0235003
7. **Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, et al (2012)**, "Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis". *J Vasc Surg.*,

55(5): 1463-73. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.082. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22440631.

8. **Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, et al (2007)**, "Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement". *J Vasc Surg.* 45(5): 992-7, discussion 997. doi: 10.1016/j.jvs.2007.01.012. PMID: 17466791.

NGHIÊN CỨU VỀ TỔ HỢP GEN VKORC1 VÀ CYP2C9 TRÊN BỆNH NHÂN HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH NÃO ĐIỀU TRỊ WARFARIN

Nguyễn Hải Linh¹, Nguyễn Văn Liệu¹, Nguyễn Thị Vân Anh²

TÓM TẮT

Acenocumarol là thuốc chống đông kháng vitamin K đường uống được sử dụng khá phổ biến. Thuốc có hiệu quả chống đông cao, giá thành rẻ nhưng giới hạn điều trị hẹp và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như môi trường, di truyền. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng biến thể liều warfarin/ acenocumarol phụ thuộc rất lớn vào đa hình gen VKORC1 và CYP2C9. Sự xuất hiện của đa hình gen VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 làm tăng tính nhạy cảm với warfarin/ acenocumarol của cả thể. Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu xác định mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và đa hình gen VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 và liều acenocumarol cần thiết ở bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não. Phương pháp: Xác định tỉ lệ đa hình gen VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 bằng phương pháp real-time PCR, từ đó đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và các kiểu gen này với liều acenocumarol cần thiết. Kết quả: kiểu gen VKORC1 -1639AA có tần số cao nhất chiếm tỉ lệ 78,1%; sau đó là kiểu gen dị hợp -1639GA là 21,9%. Trong đa hình gen CYP2C9, tỉ lệ kiểu gen đồng hợp kiểu dại CYP2C9*1/*1 là 96,9% và CYP2C9*1/*3 là 3,1%. Không phát hiện kiểu gen VKORC1 -1639GG và alen CYP2C9*2. Mối liên quan giữa yếu tố lâm sàng, kiểu gen VKORC1 và CYP2C9 với liều acenocumarol cần thiết chưa thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu còn nhỏ và thời gian nghiên cứu cần kéo dài hơn.

Từ khóa: Acenocumarol, đa hình gen VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3.

SUMMARY

INFLUENCE OF CLINICAL AND GENETIC FACTORS ON ACENOCUMAROL STABLE DOSE IN PATIENTS WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hải Linh

Email: linhnh95@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.4.2021

Ngày phản biện khoa học: 21.5.2021

Ngày duyệt bài: 3.6.2021

Acenocumarol, a widely-prescribed oral vitamin K antagonist drug, is a highly effective, low-cost anticoagulant, but with the narrow therapeutic index and large dose response variations. These variations are markedly influenced by genetic and non-genetic factors. Recently, studies have shown that acenocumarol doses are effected by genetic polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9, enzymes being responsible for warfarin metabolism. Our study was conducted to determine the relationship between clinical characteristics and polymorphisms of VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 with acenocumarol dose requirements. Method: Genotyping was performed to identify VKORC1 -1639G>A, CYP2C9 polymorphisms using real-time PCR and sequencing. Evaluation of these genotypes in relation to acenocumarol dose requirements. Result: VKORC1 -1639AA was the most common genotype of VKORC1 allele among the study samples with a rate of 78.1%, followed by VKORC1 -1639GA at a rate of 21.9%. In CYP2C9 variant, 96.9% and 3.1% of subjects carried CYP2C9*1/*1 and CYP2C9*1/*3, respectively. No detection of VKORC1 -1639GG and CYP2C9*2 allele. In addition, no statistically significant differences were found between clinical features, VKORC1, CYP2C9 polymorphism and acenocumarol stable dose in patients with cerebral venous thrombosis.

Keywords: acenocumarol, VKORC1 and CYP2C9 polymorphism, acenocumarol dose.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Acenocumarol là thuốc chống đông kháng vitamin K đường uống được sử dụng khá phổ biến với ưu điểm như hiệu quả chống đông cao, giá thành rẻ. Tuy nhiên, thuốc lại có nhược điểm là giới hạn điều trị hẹp, bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như môi trường, di truyền nên phải thường xuyên theo dõi các chỉ số đông máu như INR. Trên thực tế lâm sàng, có khi cần thời gian kéo dài hàng tuần đến hàng tháng sau khi khởi trị mới dò được liều ổn định và có sự khác biệt lớn về liều ổn định giữa các cá thể¹. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh sự ảnh hưởng của các yếu tố lâm sàng và di truyền như đa

hình gen VKORC1 và CYP2C9 lên hiệu quả chống đông của acenocumarol/warfarin^{2,3}.

Gen VKORC1 mã hoá cho tiểu phần C1 của enzyme vitamin K epoxide reductase (VKOR), là enzyme đích của acenocumarol chịu trách nhiệm chuyển hoá vitamin K dạng oxy hoá thành dạng khử có hoạt tính, tham gia vào quá trình đông máu. Sự xuất hiện đa hình VKORC1 -1639G>A sẽ làm giảm hoạt động của enzyme này, do đó làm tăng hiệu quả chống đông và cần giảm liều acenocumarol thấp hơn bình thường để đạt hiệu quả điều trị.

Gen CYP2C9 mã hoá enzyme CYP2C9 là một enzyme thuộc hệ cytochrome P450, đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá acenocumarol. CYP2C9 có tính đa hình cao, trong đó đa hình CYP2C9*2 làm thay đổi acid amin Arg144Cys, CYP2C9*3 làm thay đổi acid amin Ile359Leu, đã được xác định là nguyên nhân gây giảm chuyển hoá acenocumarol⁴.

Hiện nay, y học cá thể hoá trong liệu pháp điều trị đang trở thành mối quan tâm lớn đối với các bác sĩ nhằm đưa ra liệu điều trị tối ưu cho mỗi cá thể dựa trên đặc điểm di truyền của bệnh nhân, mang lại hiệu quả điều trị, đạt đích điều trị nhanh nhất, hạn chế các biến chứng. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu xác định mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và đa hình gen VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 và liều acenocumarol cần thiết ở bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng. Gồm 32 bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch não điều trị thuốc chống đông kháng vitamin K acenocumarol (tên biệt dược: Sintrom 4mg).

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch não, điều trị acenocumarol từ 18 tuổi trở lên, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não điều trị thuốc chống đông đường uống khác, phụ nữ có thai, bệnh lý về gan, thận đồng mắc.

2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp theo dõi dọc ngắn hạn.

- Thời gian thực hiện: Từ tháng 6/2020 đến tháng 6/2021.

- Địa điểm: Khoa Thần kinh – Bệnh viện Bạch Mai và Phòng Thí nghiệm trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein, Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

- Các bước tiến hành:

• **Lấy mẫu:** Lấy 3ml máu tĩnh mạch ngoại vi của bệnh nhân tham gia nghiên cứu cho vào ống chứa chất chống đông EDTA, bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi phân tích.

• **Tách chiết DNA từ máu ngoại vi:** sử dụng bộ kit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen- Đức). Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của DNA tách chiết bằng phương pháp đo quang, dựa vào tỉ lệ A260nm/A280nm = 1,8-2,0.

• **Xác định kiểu gen của đa hình gen VKORC1 -1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3** bằng kĩ thuật real-time PCR Taqman probe và giải trình tự gen để khẳng định chẩn đoán kiểu gen. Dựa trên trình tự genome của VKORC1 (Mã NG_011564.1) và CYP2C9 (Mã NG_008385.1) được khai thác từ ngân hàng cơ sở dữ liệu của Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia Hoa Kỳ (National Center for Biotechnology Information - NCBI), sử dụng phần mềm primer 5 kết hợp công cụ IDT Biophysics, primer và probe đặc hiệu cho kiểu gen SNP rs9923231 (VKORC1 -1639G>A), SNP rs1799853 (CYP2C9*2-430C>T) và SNP rs1057910 (CYP2C9*3-1075A>C). Thành phần phản ứng PCR: DW, TOPreal 2X Reaction mix 2X, primer, probe. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 1 chu kỳ với 95°C trong 10 phút để biến tính ban đầu, 45 chu kỳ ở 95°C trong 15 giây, gắn mỗi kéo dài chuỗi ở 60°C trong 30 giây. Kết quả real-time PCR được chúng tôi đem đối chiếu với phương pháp PCR kết hợp với giải trình tự gen.

Sản phẩm PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 1,5% sau đó tinh sạch để giải trình tự gen dịch vụ tại công ty 1st Base (Singapore). Các kết quả trình tự được phân tích trên phần mềm BioEdit, ApE để xác định kiểu gen.

3. Xử lý số liệu. Phương pháp thống kê, kiểm định Chi bình phương và t-test trên phần mềm SPSS 20.0 để đánh giá tỉ lệ các alen, kiểu gen và mối liên quan giữa chúng với liều ổn định acenocumarol.

4. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội. Các đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện và được giải thích đầy đủ trước khi tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan được đảm bảo bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu. Tỉ lệ nam giới trong nhóm nghiên cứu là 43,8%; nữ giới là 56,2%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,72 ± 14,75 tuổi. Bệnh

nhân có độ tuổi thấp nhất là 18 tuổi, cao nhất 81 tuổi. Số liệu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu (n=32)

Thông số	n	Tỉ lệ %	
Tuổi	≤40	16	50
	>40	16	50
Giới	Nam	14	43,8
	Nữ	18	56,2
Rối loạn tăng đông nguyên phát	Có	16	50
	Không	16	50
Yếu tố nhiễm khuẩn	Có	9	28,1
	Không	23	71,9
Mang thai, sau đẻ hoặc dùng thuốc tránh thai đường uống (trong nhóm bệnh nhân nữ)	Có	8	44,4
	Không	10	55,6

2. Đặc điểm di truyền của nhóm nghiên cứu (n=32)

Tỉ lệ kiểu gen đồng hợp đột biến VKORC1 –1639AA và dị hợp –1639GA lần lượt là 78,1% và 21,9%. Tần số alen đột biến –1639A là 89,1%. Tỉ lệ kiểu gen đồng hợp kiểu dại CYP2C9*2–430CC là 100%. Tỉ lệ kiểu gen đồng hợp CYP2C9*3–1075AA và dị hợp –1075AC lần lượt là 96,9% và 3,1%. Không phát hiện đồng hợp kiểu dại VKORC1 –1639GG và alen CYP2C9*2 trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Số liệu được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm di truyền của nhóm nghiên cứu (n=32)

Thông số	n	Tỉ lệ %	
Kiểu gen VKORC1	GG	0	0
	GA	7	21,9
	AA	25	78,1
Kiểu gen CYP2C9*2	CC	32	100
	CT	0	0
	TT	0	0
Kiểu gen CYP2C9*3	AA	31	96,9
	AC	1	3,1
	CC	0	0

3. Môi liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và liều acenocumarol ổn định

Trong số 32 bệnh nhân nghiên cứu, có 16 bệnh nhân đã xác định được liều acenocumarol ổn định (liều ổn định là liều dùng mà INR 2 lần liên tiếp trong khoảng mục tiêu 2,0-3,0 và liều thuốc thay đổi không quá 20% trong 3 tháng liên tiếp⁵). Liều acenocumarol ổn định trung bình ở nhóm nghiên cứu là 1,73± 0,39 mg/ngày. Sự khác biệt giữa liều ổn định ở các nhóm tuổi (từ 40 tuổi trở xuống và trên 40 tuổi; giới tính; rối

loạn tăng đông nguyên phát; có yếu tố mang thai, sau sinh, thuốc tránh thai đường uống) không có ý nghĩa thống kê. Số liệu được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Môi liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và liều ổn định (n=16)

Thông số	Liều (mg/ngày)	Giá trị p	
Tuổi	≤40 (n=10)	1,67± 0,46	0,445
	>40 (n=6)	1,83 ± 0,26	
Giới	Nam (n=7)	1,63 ± 0,39	0,391
	Nữ (n=9)	1,81 ± 0,40	
Rối loạn tăng đông nguyên phát	Có (n=6)	1,93± 0,46	0,125
	Không(n=10)	1,61 ± 0,32	
Yếu tố mang thai, sau sinh, thuốc tránh thai đường uống	Có (n=3)	1,95± 0,58	0,298
	Không(n=13)	1,68 ± 0,35	

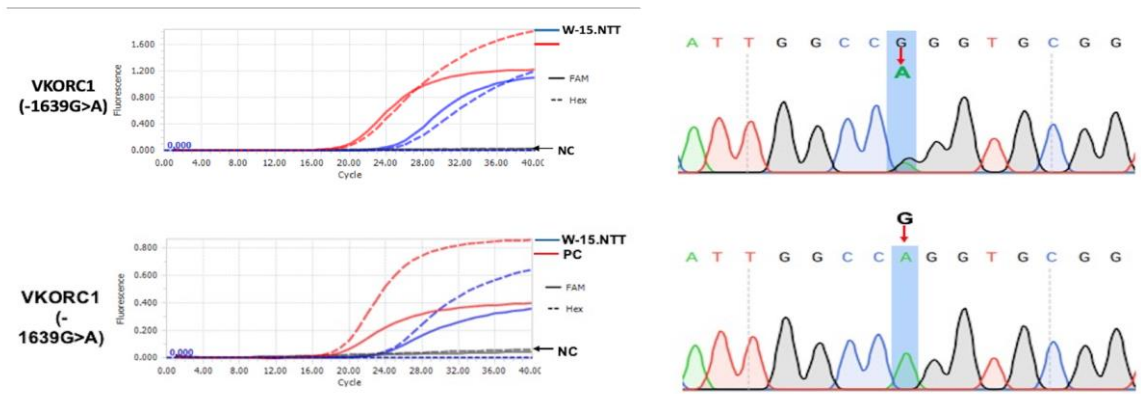
4. Tỉ lệ kiểu gen VKORC1 –1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 và môi liên quan với liều acenocumarol ổn định

Bảng 4. Tỉ lệ kiểu gen VKORC1 –1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 và môi liên quan với liều acenocumarol ổn định ở nhóm nghiên cứu (n=16)

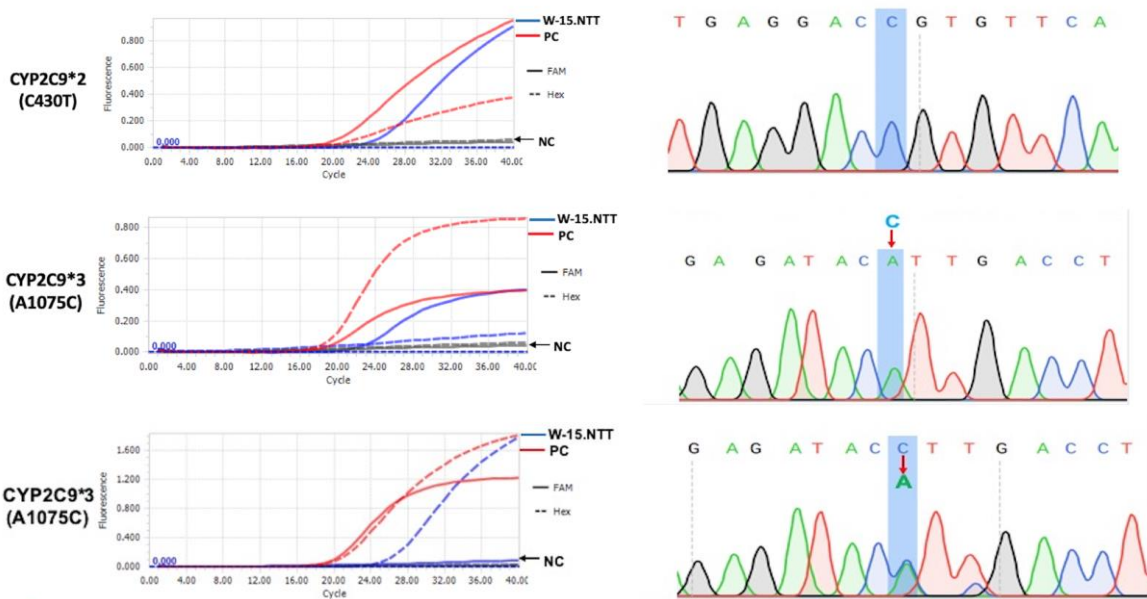
Kiểu gen	n (%)	Liều (mg/ngày)	Giá trị p
VKORC1 –1639G>A			
GG	0 (0%)	0	p _{GA-AA} = 0,363
GA	4 (25%)	1,89± 0,61	
AA	12 (75%)	1,68 ± 0,31	
CYP2C9			
*1/*1	16(100%)	1,73 ± 0,39	
*1/*3	0 (0%)	0	

Kiểu gen VKORC1 –1639AA vẫn chiếm đa số trong nhóm 16 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 75%, kiểu gen –1639GA chiếm tỉ lệ 25%. 16 bệnh nhân đều có kiểu gen đồng hợp kiểu dại CYP2C9*1/*1. Không thấy sự khác biệt về liều ổn định giữa kiểu gen –1639AA và –1639GA.

5. Kết quả xác định kiểu gen VKORC1 –1639G>A và CYP2C9*2, CYP2C9*3 bằng kỹ thuật giải trình tự gen. Đoạn gen chứa các đa hình VKORC1 –1639G>A và CYP2C9*2, CYP2C9*3 được khuếch đại bằng cặp mồi đặc hiệu. Sau khi kiểm tra, sản phẩm PCR được tinh sạch và giải trình tự, kết quả được minh họa ở Hình 1 và Hình 2. Sản phẩm real-time PCR và giải trình tự gen rõ nét, các đỉnh màu tương ứng với các nucleotid rõ ràng, không có tín hiệu nhiễu.



Hình 1. Hình ảnh real-time PCR và giải trình tự gen của đa hình gen VKORC1 -1639G>A trong nghiên cứu (kiểu gen GA và AA)



Hình 2. Hình ảnh real-time PCR và giải trình tự gen của đa hình gen CYP2C9 trong nghiên cứu (kiểu gen CYP2C9*2 -430CC, CYP2C9*3 -1075AA, -1075AC)

Chú thích: Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận được kiểu gen VKORC1 -1639GG và alen CYP2C9*2.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 32 bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch não và điều trị bằng thuốc chống đông kháng vitamin K acenocumarol. Kết quả của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,72 ± 14,75 tuổi (dao động từ 18-81 tuổi)., trong đó 50% bệnh nhân có độ tuổi từ 40 trở xuống và 50% bệnh nhân trên 40 tuổi. Tỷ lệ nam giới trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chiếm 43,8% và nữ giới chiếm 56,2%. Trong số 18 bệnh nhân nữ giới, có 8 bệnh nhân (chiếm 44,4%) được

chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch não liên quan đến mang thai, sau sinh và dùng thuốc tránh thai đường uống. Bệnh nhân có rối loạn tăng đông nguyên phát (giảm protein C, giảm protein S, giảm antithrombin III) chiếm 50%, có yếu tố nhiễm khuẩn chiếm 28,1% tổng số đối tượng nghiên cứu.

Trong 16 bệnh nhân đã xác định được liều acenocumarol ổn định, liều trung bình của nhóm này là 1,73 ± 0,39 mg/ngày. Biến liều chống đông có thể do các yếu tố lâm sàng và di truyền ảnh hưởng tới liều ổn định giữa các chủng tộc. Zhu, Caldwell đều chỉ ra yếu tố đa hình gen VKORC1 và CYP2C9 đóng vai trò rất lớn, trong đó kết hợp với một số yếu tố lâm sàng có thể giải thích được đến 56% biến liều ổn định của

các cá thể^{2,3}. Khi đánh giá mối liên quan giữa tuổi và liều acenocumarol cần thiết, Pop và cộng sự năm 2013 cho kết quả mối tương quan nghịch giữa tuổi và liều acenocumarol ($r = -0,339$; $p < 0,001$), điều này có thể lý giải do hoạt động của hệ thống enzyme cytochrome P450 giảm dần theo tuổi dẫn đến sự giảm chuyển hoá và đào thải thuốc ra khỏi cơ thể⁶. Tác giả Phạm Thị Thuý cũng ghi nhận kết quả tương tự với liều acenocumarol cần thiết ở nhóm trên 50 tuổi thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi ($1,61 \pm 0,58$ mg/ngày so với $1,89 \pm 0,68$ mg/ngày)⁵. Tuy nhiên ở nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa liều acenocumarol ổn định với các yếu tố tuổi, giới, yếu tố nhiễm khuẩn, mang thai/sau sinh/ dùng thuốc tránh thai đường uống hay rối loạn tăng đông nguyên phát (do cỡ mẫu chỉ 16 bệnh nhân).

Bằng phương pháp real-time PCR và giải trình tự gen khẳng định chẩn đoán, chúng tôi thu được kết quả: với đa hình gen VKORC1 –1639G>A, kiểu gen đồng hợp đột biến (AA) và dị hợp (GA) chiếm tỉ lệ lần lượt là 78,1% và 21,9%; không ghi nhận được kiểu gen đồng hợp kiểu dại (GG). Tần số alen đột biến A là 89,1% và alen G là 10,9%. Kết quả này tương đồng với quần thể châu Á trong một số nghiên cứu từ Nhật Bản, Trung Quốc, Malaysia, Indonesia với các bệnh nhân dùng thuốc chống đông kháng vitamin K, cho thấy tần số kiểu gen VKORC1 –1639AA dao động từ 66,5% đến 88%⁷. Những bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp đột biến AA, dị hợp GA có liều ổn định lần lượt là $1,68 \pm 0,31$ mg/ngày; $1,89 \pm 0,61$ mg/ngày; sự khác biệt về liều ổn định giữa hai kiểu gen không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các nghiên cứu thể giới phần lớn cho kết quả kết quả đồng hợp đột biến AA có liều acenocumarol ổn định tối thiểu. Thậm chí VKORC1 –1639G>A là alen chính (chiếm khoảng 90%) ở cộng đồng người châu Á và đây có thể là một trong những yếu tố giải thích cho việc bệnh nhân châu Á hoặc gốc Á cần giảm liều warfarin so với quần thể dân cư khác do sự xuất hiện của alen A làm giảm chuyển hoá acenocumarol⁴.

Với đa hình gen CYP2C9, chúng tôi không ghi nhận được sự xuất hiện của alen CYP2C9*2, có 1 bệnh nhân có kiểu gen CYP2C9*1/*3 (đa hình gen CYP2C9*3 –1075A>C có kiểu gen dị hợp AC) – chiếm tỉ lệ rất thấp chỉ 3,1%, trong khi ở kiểu gen đồng hợp kiểu dại CYP2C9*1/*1 chiếm đa số với tỉ lệ 96,9%. Tuy nhiên trong quá trình sử dụng thuốc chống đông, vào tháng thứ 2, bệnh

nhân bị chấn thương sọ não gây tụ máu dưới màng cứng có chỉ định phẫu thuật mổ giải áp lấy máu tụ nên việc dùng chống đông phải dừng lại trong 6 tháng. Đến nay bệnh nhân vẫn chưa có chỉ định sử dụng lại thuốc chống đông để xác định liều acenocumarol ổn định. Tần số alen CYP2C9 có sự khác biệt giữa các chủng tộc khác nhau. Trong cộng đồng người gốc Âu, hai alen thường gặp nhất liên quan đến giảm hoạt động chuyển hoá của enzyme CYP2C9 là CYP2C9*2 –430C>T và CYP2C9*3 –1075A>C. Alen *2 thường gặp nhất ở cộng đồng da trắng (10-20%), hiếm hơn là cộng đồng người châu Phi. Khuyến cáo từ Hiệp hội Gen dược Warfarin đối với bệnh nhân mang ít nhất một alen CYP2C9*2 cần giảm liều warfarin ít nhất 17%, cá thể mang ít nhất một alen CYP2C9*3 thì lại cần giảm liều ít nhất 37% so với liều dùng hàng ngày trung bình của những cá thể đồng hợp alen *1⁴. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) năm 2017 đã một lần nữa nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm định kiểu gen VKORC1 và CYP2C9 để ước tính liều thuốc chống đông kháng vitamin K ban đầu và liều ổn định trung bình.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu còn nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, một số bệnh nhân chưa xác định được liều ổn định do tuân thủ tái khám còn chưa tốt, bệnh nhân kém tuân thủ điều trị, ảnh hưởng của dịch Covid-19. Do vậy việc phối hợp yếu tố lâm sàng, môi trường và di truyền để xác định liều chống đông tối ưu cho mỗi cá thể là rất cần thiết, nhất là trong điều kiện của Việt Nam khi việc tuân thủ tái khám và tiếp cận xét nghiệm còn hạn chế, để hạn chế biến chứng và đạt được hiệu quả điều trị hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được tỉ lệ kiểu gen VKORC1 –1639G>A, CYP2C9*2, CYP2C9*3 cũng như mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng, di truyền trên 32 bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não, và mối liên quan với liều acenocumarol trên 16 bệnh nhân đã xác định được liều ổn định. Kiểu gen VKORC1 –1639AA có tần số cao nhất chiếm tỉ lệ 78,1%; sau đó là kiểu gen dị hợp –1639GA là 21,9%; tần số alen đột biến A là 89,1%. Trong đa hình gen CYP2C9, tỉ lệ kiểu gen đồng hợp kiểu dại CYP2C9*1/*1 là 96,9% và CYP2C9*1/*3 là 3,1%. Không phát hiện kiểu gen VKORC1 –1639GG và alen CYP2C9*2. Mối liên quan giữa yếu tố lâm sàng, kiểu gen VKORC1 và CYP2C9 với liều acenocumarol ổn định chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu còn

nhỏ và thời gian nghiên cứu cần kéo dài hơn, tuy nhiên bước đầu cũng đã xác định được kiểu gen bằng phương pháp real-time PCR, tỉ lệ kiểu gen và tần số alen, và mối liên quan có thể trên quần thể người Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Motulsky AG, Qi M.** Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ecogenetics. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006;7(2):169-170. doi:10.1631/jzus.2006.B0169
2. **Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, et al.** Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem.* 2007;53(7):1199-1205. doi:10.1373/clinchem.2006.078139
3. **Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, et al.** Evaluation of Genetic Factors for Warfarin Dose Prediction. *Clin Med Res.* 2007;5(1):8-16. doi:10.3121/cmr.2007.724
4. **Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype.** In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., eds. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>. Accessed May 31, 2021.
5. **Phạm Thị Thuỳ.** Nghiên cứu tính đa hình gen CYP2C9, VKORC1 và liều thuốc chống đông kháng vitamin K ở bệnh nhân thay van tim cơ học. 2021.
6. **Pop TR, Vesa ŞC, Trifa AP, Crişan S, Buzoianu AD.** An acenocoumarol dose algorithm based on a South-Eastern European population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1901-1907. doi:10.1007/s00228-013-1551-3
7. **Qayyum A, Najmi MH, Mansoor Q, et al.** Frequency of Common VKORC1 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(2):323-329. doi:10.1177/1076029616680478

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SÀNG LỌC PHÂN NHÓM NGUY CƠ CAO BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT BẰNG THUẬT TOÁN FMF BAYES TẠI BỆNH VIỆN QUỐC TẾ THÁI HÒA

Huỳnh Thị Tuyết Mai¹, Võ Minh Tuấn²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiền sản giật (TSG) là một rối loạn đa hệ thống gây ảnh hưởng 2% - 5% thai kỳ, là bệnh lý có nhiều biến chứng cho mẹ và thai. Những ảnh hưởng này có thể được thay đổi thông qua các mô hình dự báo và điều trị dự phòng bệnh sớm giúp cải thiện kết cục thai kỳ. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỷ lệ nhóm nguy cơ cao TSG theo thuật toán FMF Bayes của các thai phụ đến khám thai tại bệnh viện Quốc tế Thái Hòa và các yếu tố liên quan. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang trên 230 thai phụ có tuổi thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám thai tại bệnh viện Quốc tế Thái Hòa trong thời gian tháng 10/2020 đến tháng 4/2021. Tất cả các thai phụ đều được phỏng vấn, đo huyết áp động mạch trung bình, đo Doppler động mạch tử cung trung bình và kết quả MoM PAPP-A. Dùng thuật FMF Bayes để tính nguy cơ TSG với ngưỡng cắt là 1/100. **Kết quả:** Tỷ lệ nhóm nguy cơ cao TSG của các thai phụ đến khám thai tại bệnh viện Quốc tế Thái Hòa là 11,6%. Các yếu tố liên quan đến nhóm nguy cơ cao TSG có ý nghĩa thống kê như: Nhóm thai phụ có huyết áp tâm thu >128 mmHg (PR 7,4; KTC 95%: 1,6-34,2) và

nhóm thai phụ có huyết áp tâm trương > 79mmHg (PR 8,5; KTC 95%: 2,6- 28,4). **Kết luận:** Tầm soát nguy cơ tiền sản giật thường quy bằng thuật toán FMF Bayes cho tất cả thai phụ đến khám ở tuổi thai 11- 13 tuần 6 ngày, từ đó có kế hoạch quản lý và điều trị dự phòng bằng aspirine liều thấp mỗi ngày sau tam cá nguyệt thứ nhất.

Từ khóa: Tiền sản giật, Doppler động mạch tử cung, huyết áp trung bình.

SUMMARY

THE PREVALENCE OF SCREEN POSITIVE PRE-ECLAMPSIA AND ITS RISK FACTOR AT THAI HOA HOSPITAL

Background: Pre-eclampsia is a multisystem disorder affecting 2%-5% of pregnancies and is associated with multiple maternal and fetal complication. These effects can be altered through predictive models and early disease prevention, will improve pregnancy outcomes. **Objective:** to investigate the prevalence and relative factors of screen positive pre-eclampsia among pregnancies from Thai Hoa Hospital. **Methods:** Cross-section study of 230 pregnant women from 11 to 13 weeks 6 days of gestation who have antenatal care at Thai Hoa hospital, Dong Thap from October 2020 to April 2021. All pregnancies have measured value of mean arterial pressure, mean uterine artery PI and serum PAPP-A was converted into MoM. Model-based estimates of screening performance using Bayes' theorem which the cut off points is 1/100. **Result:** Survey of 230 samples has found that rate of screen positive pre-

¹Bệnh viện Quốc tế Thái Hòa

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Minh Tuấn

Email: vominh tuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.4.2021

Ngày phản biện khoa học: 26.5.2021

Ngày duyệt bài: 8.6.2021