

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN G1691A CỦA GENE F5 VÀ TIỀN SẢN GIẬT – SẢN GIẬT

Cao Ngọc Thành¹, Hà Thị Minh Thi¹, Nguyễn Việt Nhân¹,
Nguyễn Vũ Quốc Huy¹, Trần Duy²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (Học viên Cao học khóa 2011-2013)

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Đột biến G1691A của gene F5 là một yếu tố nguy cơ gây thuyên tắc mạch do huyết khối và rối loạn chức năng nội mô, từ đó dẫn đến tiền sản giật – sản giật (TSG-SG). Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ các kiểu gene 1691GG, 1691GA và 1691AA của gene F5 ở nhóm thai phụ bình thường và mắc TSG-SG; (2) Khảo sát mối liên quan giữa đột biến G1691A của gene F5 và TSG-SG.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 73 sản phụ TSG-SG và 292 sản phụ bình thường được xác định các kiểu gene G1691A của gene F5 bằng kỹ thuật PCR-RFLP với DNA tách từ bạch cầu máu ngoại vi. **Kết quả:** 100% các thai phụ bình thường mang kiểu gene 1691GG. Nhóm TSG-SG có 4,1% mang kiểu gene đột biến dạng dị hợp tử 1691GA, còn lại 95,9% mang kiểu gene bình thường 1691GG. Đột biến G1691A là một yếu tố nguy cơ của TSG-SG, với OR = 29,04; 95% CI = 1,48 - 568,72. Tỷ lệ mang đột biến G1691A trong nhóm tiền sản giật nhẹ là 0%, tiền sản giật nặng là 7,7%, sản giật là 100%. **Kết luận:** Có mối liên quan giữa đột biến G1691A của gene F5 và nguy cơ TSG-SG cũng như mức độ lâm sàng.

Từ khóa: Tiền sản giật, đột biến G1691A, yếu tố V Leiden, gene F5.

Abstract

G1691A MUTATION OF F5 GENE AND PREECLAMPSIA

Cao Ngoc Thanh¹, Ha Thi Minh Thi¹, Nguyen Viet Nhan¹,
Nguyen Vu Quoc Huy¹, Tran Duy²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Pham Ngoc Thach University of Medicine

Background: G1691A mutation of F5 gene is a risk factor of thrombosis and endothelial dysfunction causing preeclampsia (PE). This study aimed to (1) determine the rate of 1691GG, 1691GA and 1691AA genotypes of F5 gene in preeclamptic and normotensive pregnant women, and (2) survey the association between G1691A mutation of F5 gene and preeclampsia. **Patients and methods:** 73 preeclamptic pregnant women and 292 normotensive pregnant women were determined G1691A genotypes of F5 gene by PCR-RFLP in with DNA samples extracted from peripheral blood lymphocytes. **Results:** 100% normotensive pregnant women were 1691GG genotype. In the group of preeclamptic pregnant women, the rate of 1691GA genotype and 1691GG were 4.1% and 95.9%, respectively. G1691A mutation was a risk factor of preeclampsia, with OR = 29.04, 95%CI = 1.48-558.72. The rate of G1691A mutation carriers in mild PE group was 0%, in severe PE was 7.7% and in eclampsia was 100%. **Conclusion:** There was the association between G1691A mutation and the development and severity of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, G1691A mutation, factor V Leiden, F5 gene.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật – sản giật là một bệnh lý xuất hiện trong thời kỳ mang thai với nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau thường xảy ra từ tuần thứ 20 của thai kỳ. Cho đến nay, tiền sản giật – sản giật vẫn là một

trong năm tai biến sản khoa gây tử vong cho bà mẹ và thai nhi.

Tiền sản giật – sản giật chiếm khoảng 5-10% trong số các phụ nữ mang thai, tỷ lệ này thay đổi tùy theo từng quốc gia trên thế giới, ở Mỹ là 2-7% [12],

- Địa chỉ liên hệ: Cao Ngọc Thành, email: cnthanh@huemed.uni.edu.vn

DOI: 10.34071/jmp.2013.6.2

- Ngày nhận bài: 12/11/2013 * Ngày đồng ý đăng: 25/12/2014 * Ngày xuất bản: 15/1/2013

ở Việt Nam là khoảng 3-10% [1].

Mặc dù, bệnh lý tiền sản giật – sản giật có thể để lại hậu quả nặng nề và tử vong cao nhưng việc phát hiện sớm còn gặp nhiều khó khăn do nguyên nhân cũng như cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật cho đến nay vẫn chưa được hiểu rõ. Vì vậy, việc tìm kiếm các chỉ điểm giúp cảnh báo về nguy cơ xuất hiện tiền sản giật là điều rất cần thiết. Bên cạnh các yếu tố nguy cơ kinh điển như tuổi mẹ, thai con so, chỉ số khối cơ thể (BMI), bệnh mạn tính... thì các biến dị di truyền đóng vai trò hết sức quan trọng. Một trong những yếu tố di truyền được quan tâm là đột biến G1691A của gene F5 (yếu tố V Leiden). Đột biến G1691A có thể dẫn đến nguy cơ thuyên tắc mạch do huyết khối, rối loạn chức năng nội mô, đây là một trong những yếu tố quan trọng tham gia vào cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật. Năm 2004, tác giả Tempfer đã tiến hành nghiên cứu phân tích tổng hợp (meta-analysis) từ 23 nghiên cứu khác nhau trên thế giới và nhận thấy đột biến G1691A của gene F5 có liên quan đến tiền sản giật - sản giật [15]. Tuy nhiên, nhiều tác giả vẫn chưa có sự thống nhất về mối liên quan này. Các yếu tố tác động làm các kết quả nghiên cứu chưa đồng thuận có thể là do sự khác biệt về chủng tộc, mức độ lâm sàng của mẫu nghiên cứu, cỡ mẫu...

Cho đến nay, ở nước ta vẫn chưa có nghiên cứu nào về đột biến G1691A của gene F5 trên sản phụ bình thường cũng như sản phụ tiền sản giật - sản giật. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ các kiểu gene 1691GG, 1691GA và 1691AA của gene F5 ở nhóm thai phụ bình thường và mắc tiền sản giật – sản giật.

2. Khảo sát mối liên quan giữa đột biến G1691A của gene F5 và tiền sản giật - sản giật.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những phụ nữ mang thai đến khám thai, theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 6 năm 2012 đến tháng 9 năm 2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

- *Nhóm bệnh*: 73 thai phụ được chẩn đoán tiền sản giật – sản giật theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản do Bộ Y tế ban hành năm 2009 [2].

- *Nhóm chứng*: 292 phụ nữ mang thai bình thường, không có tiền sử bản thân và gia đình về tiền sản giật – sản giật.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các sản phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Đối với nhóm chứng, còn loại trừ những sản phụ xuất hiện tiền sản giật – sản giật trong quá trình theo dõi thai kỳ cho đến khi sinh sau 6 tuần sau sinh. Những sản phụ bị loại trong nhóm chứng sẽ được chuyển sang nhóm bệnh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Theo phương pháp nghiên cứu bệnh-chứng.

2.2.2. Các bước nghiên cứu

- *Bước 1*: Chọn mẫu nghiên cứu. Lập phiếu điều tra.

- *Bước 2*: Tách chiết DNA từ 2 ml máu tĩnh mạch của các sản phụ được nghiên cứu. Thực hiện theo protocol của kit Wizard Genomic DNA purification Cat.# A1120 (Promega).

- *Bước 3*: Thực hiện kỹ thuật PCR-RFLP để xác định các kiểu gene 1691GG, 1691AA, 1691GA của gene F5.

- *Bước 4*: Xử lý các kết quả nghiên cứu. Xác định tỷ lệ các kiểu gene ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Đánh giá mối liên quan giữa đột biến G1691A của gene F5 với tiền sản giật.

2.2.3. Quy trình kiểu gene 1691GG, 1691AA, 1691GA bằng kỹ thuật PCR-RFLP

2.2.3.1. Thực hiện kỹ thuật PCR để khuếch đại đoạn gene F5 có chứa vị trí nucleotide 1691

- *Cặp mồi đặc hiệu* đã được mô tả bởi Ridker[13], với trình tự mồi như sau:

Mồi xuôi: G1691A - F 5' - ACC CAC AGA AAA TGA TGC CCA G - 3'

Mồi ngược: G1691A - R 5' - TGC CCC ATT ATT TAG CCA GGA G - 3'

- *Thành phần tham gia PCR*: Thê tích phản ứng là 25 µl gồm 12,5µl Go Taq Green Master Mix 2X (Promega), 1µl mồi xuôi (10pmol/µl), 1µl mồi ngược (10pmol/µl), 5 µl DNA khuôn mẫu (20 ng/µl), 5,5 µl nước cất khử nuclease.

- *Điều kiện PCR*: Giai đoạn biến tính ban đầu: 95°C trong 5 phút. Tiếp theo là 30 chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm: biến tính ở 94°C trong 1 phút, gắn mồi ở 55°C trong 1 phút, kéo dài mồi ở 72°C trong 1 phút. Cuối cùng là giai đoạn 72°C trong 8 phút.

Phản ứng PCR được thực hiện trên máy luân nhiệt 2720 của Applied Biosystem. Sau đó điện di sản phẩm trên gel agarose 0,8% để kiểm tra, kích thước sản phẩm PCR là 224 bp.

2.2.3.2. Thực hiện phản ứng cắt sản phẩm PCR bằng enzyme cắt hạn chế *MnII*

Thể tích phản ứng là 20 µl, gồm 7 µl sản phẩm PCR, 2 µl dung dịch đệm (10X), 0,5 µl enzyme *MnII* (10 U/µl), 10,5 µl nước cất. Ủ 37°C trong bể ổn nhiệt, thời gian 24 giờ.

2.2.3.3. Đọc kết quả và xác định các kiểu gene *G1691A* của gene *F5*

Sản phẩm của phản ứng cắt được điện có kèm thang chuẩn 100bp trên gel agarose 2,5% có RedSafe 1/10.000 để nhuộm DNA, điện thế 80V, trong thời gian 2 giờ. Đọc kết quả dưới đèn cực tím, dựa vào số lượng băng và kích thước băng như sau :

- Kiểu gene đồng hợp tử bình thường 1691GG: có 3 băng kích thước 37 bp, 82 bp, và 104 bp.
- Kiểu gene đồng hợp tử đột biến 1691AA: có 2 băng kích thước 83bp và 141bp.
- Kiểu gene dị hợp tử 1691GA: có 4 băng kích thước 37 bp, 83 bp, 104 bp và 141bp.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu nghiên cứu

Tính tỷ lệ % các kiểu gene trong nhóm bệnh và nhóm chứng. Kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ % bằng test χ^2 , sử dụng test Fisher chính xác khi bảng có trị số bằng 0. Đánh giá mối liên quan của đột biến với nguy cơ tiền sản giật – sản giật bằng cách tính OR và 95%CI. Sử dụng phần mềm thống kê y học Medcalc.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm tiền sản giật – sản giật

3.1.1. Mức độ lâm sàng của nhóm tiền sản giật – sản giật

Bảng 3.1. Phân bố theo mức độ lâm sàng của nhóm tiền sản giật – sản giật

Mức độ lâm sàng	n	Tỷ lệ %
Tiền sản giật nhẹ	46	63,0
Tiền sản giật nặng	26	35,6
Sản giật	1	1,4
Tổng	73	100,0

Nhận xét: Tiền sản giật nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất, đến 63%; trong khi đó chỉ có 1 thai phụ bị sản giật, chiếm tỷ lệ 1,4%.

3.1.2. Biểu chứng của tiền sản giật – sản giật

Bảng 3.2. Tỷ lệ các biểu chứng của nhóm tiền sản giật – sản giật

Biểu chứng		n	Tỷ lệ %
Biểu chứng cho mẹ	Hội chứng HELLP	1	1,4
	Các biểu chứng khác (phù não, xuất huyết, rau bong non, phù phổi...)	0	0,0
Biểu chứng cho con	Sinh non	1	1,4
	Tử vong chu sinh	1	1,4
	Thai chậm phát triển trong tử cung	0	0,0
Tổng		3	4,2

Nhận xét: Tỷ lệ các biểu chứng trong nhóm tiền sản giật – sản giật được nghiên cứu là 4,2%, bao gồm biểu chứng ở mẹ là hội chứng HELLP và biểu chứng ở con là sinh non và tử vong chu sinh.

3.2. Tỷ lệ các kiểu gene 1691GG, 1691GA và 1691AA của gene *F5* ở hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.3. Tỷ lệ các kiểu gene 1691GG, 1691GA và 1691AA ở hai nhóm nghiên cứu

Kiểu gene	Nhóm tiền sản giật – sản giật		Nhóm chứng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
1691GG	70	95,9	292	100
1691GA	3	4,1	0	0
1691AA	0	0,0	0	0,0
Tổng	73	100,0	292	100,0

Nhận xét: Nhóm tiền sản giật – sản giật có 4,1% mang đột biến gene *G1691A* ở dạng dị hợp tử (1691GA), không có trường hợp nào mang gene đột biến đồng hợp tử. Tất cả thai phụ nhóm chứng đều không mang gene đột biến.

3.3. Mối liên quan giữa đột biến *G1691A* của gene *F5* và tiền sản giật – sản giật

3.3.1. Mối liên quan giữa đột biến *G1691A* của gene *F5* và nguy cơ tiền sản giật – sản giật

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa đột biến *G1691A* và nguy cơ tiền sản giật – sản giật

Đột biến <i>G1691A</i>	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		OR
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Có	3	4,1	0	0	OR = 29,04 95%CI = 1,48 - 568,72
Không	70	95,9	292	100	
Tổng	73	100,0	292	100,0	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa đột biến *G1691A* của gene *F5* với nguy cơ mắc tiền sản

giật – sản giật. Nguy cơ ở người mang đột biến G1691A cao gấp 29,04 lần so với người mang gene bình thường.

3.3.2. *Mối liên quan giữa đột biến G1691A và mức độ lâm sàng của tiền sản giật – sản giật*

Bảng 3.5. Tỷ lệ đột biến G1691A theo mức độ lâm sàng của tiền sản giật – sản giật

Mức độ lâm sàng Kiểu gene	Tiền sản giật nhẹ		Tiền sản giật nặng		Sản giật		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Có đột biến G1691A	0	0	2	7,7	1	100	$\chi^2 = 26,15$ $p < 0,05$
Không có đột biến G1691A	46	100	24	92,3	0	0	
Tổng	46	100,0	26	100,0	1	100,0	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa người mang đột biến G1691A với mức độ lâm sàng của tiền sản giật – sản giật.

4. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm tiền sản giật – sản giật

Kết quả phân tích bảng 3.1 cho thấy thai phụ bị tiền sản giật nhẹ chiếm tỷ lệ là 63%, tiền sản giật nặng là 35,6% và sản giật là 1,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Vân Anh (năm 2012) trên 560 sản phụ tiền sản giật, trong đó có 378 trường hợp tiền sản giật nhẹ, chiếm 67,5%; 182 trường hợp tiền sản giật nặng, chiếm 32,5% [1].

Hầu hết các nghiên cứu về tỷ lệ tiền sản giật – sản giật đều cho thấy tỷ lệ tiền sản giật nhẹ thường khá cao, trong khi tiền sản giật nặng và đặc biệt là sản giật chiếm tỷ lệ rất thấp. Điều này phản ánh công tác chăm sóc sức khỏe sinh sản ngày càng được nâng cao nên đã kiểm soát tình hình tiền sản giật – sản giật của các thai phụ, ngăn ngừa được biến chứng.

Thật vậy, theo kết quả phân tích ở bảng 3.2, trong 73 bệnh nhân tiền sản giật – sản giật được theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế chúng tôi nhận thấy chỉ có 3 trường hợp bị biến chứng, chiếm tỷ lệ 4,2%. Về biến chứng ở mẹ, có 1 trường hợp mắc hội chứng HELLP. Về biến chứng ở con, chỉ có 1 trường hợp sinh non và 1 trường hợp tử vong chu sinh. Tỷ lệ các biến

chứng của tiền sản giật – sản giật thấp như vậy có thể do hiện nay nhận thức người dân ngày một nâng cao nên đã thực hiện thăm khám thai định kỳ tốt, tạo điều kiện phát hiện các dấu hiệu dự báo tiền sản giật – sản giật. Từ đó, giúp cho công tác phòng bệnh, phòng biến chứng đạt được nhiều kết quả tốt. Đồng thời, do hệ thống y tế của nước ta ngày càng phát triển nên đã nâng cao được chất lượng khám, điều trị, dự phòng tiền sản giật – sản giật với kết quả là hạn chế được đáng kể các biến chứng cho mẹ và thai nhi. Đây là một điều đáng mừng trong thành quả của việc chăm sóc sức khỏe sinh sản.

4.2. Tỷ lệ các kiểu gene 1691GG, 1691GA và 1691AA của gene F5 ở hai nhóm nghiên cứu

4.2.1. *Tỷ các kiểu gene 1691GG, 1691AA, 1691GA ở nhóm thai phụ bình thường*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3 cho thấy nhóm thai phụ bình thường đều mang kiểu gene đồng hợp tử bình thường 1691GG. Trong nhóm thai phụ bình thường của nghiên cứu này, chúng tôi không phát hiện trường hợp nào mang đột biến G1691A của gene F5, kể cả kiểu đồng hợp tử 1691AA cũng như kiểu dị hợp tử 1691GA. Nghiên cứu của Hira trên 110 sản phụ không có tiền sản giật – sản giật cũng cho thấy kết quả là 100% mang kiểu gene đồng hợp tử 1691GG như chúng tôi [8].

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy kiểu gene trong quần thể chủ yếu là đồng hợp tử gene bình thường (1691GG), còn các kiểu gene mang đột biến G1691A như 1691GA (dị hợp tử) và 1691AA (đồng hợp tử) là rất hiếm. Một nghiên cứu tại Thái Lan của Angchaisuksiri trên 500 người khỏe mạnh chỉ phát hiện được 0,2% trường hợp mang đột biến G1691A (yếu tố V Leiden) [4]. Nghiên cứu của Prasmusinto cũng cho thấy tỷ lệ đột biến G1691A rất thấp, không có trường hợp nào mang đột biến G1691A trong 45 sản phụ bình thường người Indonesia và chỉ 1 trường hợp mang đột biến này trong 71 sản phụ bình thường người Đức và Croatia, chiếm 1,4% [12]. Nghiên cứu của Grandone trên 216 sản phụ bình thường ở miền Nam nước Úc cho kết quả có 4 người mang đột biến G1691A, chiếm 1,8% [7].

Một số tác giả khác thì cho thấy tỷ lệ này khoảng 4%, như nghiên cứu của Agorastos tìm thấy 4 trường hợp đột biến G1691A trong số 100 sản phụ bình thường [3]. Dizon-Townson khi nghiên cứu trên 403 sản phụ bình thường phát

hiện được 17 trường hợp mang đột biến G1691A kiểu dị hợp tử chiếm tỷ lệ 4,2%, tác giả không tìm thấy trường hợp nào mang đột biến đồng hợp tử 1691AA [5].

Tuy nhiên, cũng có một vài nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột biến trong nhóm sản phụ bình thường khá cao như nghiên cứu của Finan (năm 2002), trên 67 thai phụ bình thường tại Mahama thì nhận thấy tỷ lệ đột biến G1691A lên đến 16,42% [6].

4.2.2. Tỷ lệ các kiểu gene 1691GG, 1691AA, 1691GA ở nhóm thai phụ tiền sản giật - sản giật

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 73 sản phụ được chẩn đoán tiền sản giật - sản giật thì tìm thấy có 3 trường hợp mang đột biến G1691A ở kiểu dị hợp tử (kiểu gene 1691GA), chiếm tỷ lệ 4,1%. Không có trường hợp sản phụ nào bị đột biến đồng hợp tử 1691AA (bảng 3.3).

Hầu hết, các tác giả trên thế giới cũng có kết quả nghiên cứu tương tự chúng tôi, với tỷ lệ mang đột biến G1691A trong nhóm tiền sản giật - sản giật khá thấp chỉ khoảng 5,45-6% (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Kết quả nghiên cứu đột biến G1691A trên bệnh nhân tiền sản giật - sản giật

Tác giả (quốc gia)	n	Số sản phụ mang đột biến G1691A	Tỷ lệ %
Livingston (Mỹ) [11]	110	6	5,45
Grandone (Ý) [7]	70	4	5,71
Van Pampus (Hà Lan) [16]	284	17	6,00
Chúng tôi (Huế, Việt Nam)	73	3	4,1%

Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột biến G1691A trong nhóm tiền sản giật - sản giật cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Agorastos (Hy Lạp) có tỷ lệ là 22% [3] và nghiên cứu của Rigo (Mỹ) có tỷ lệ là 18,33% (n = 120) [14].

Ngược lại, nghiên cứu của Hira (Nam Phi) trên 100 sản phụ tiền sản giật - sản giật lại không phát hiện trường hợp nào mang đột biến G1691A[8].

Sự khác biệt về tỷ lệ mang đột biến G1691A có thể bị chi phối bởi yếu tố chủng tộc, hoặc do cách chọn mẫu nghiên cứu, có thể một số nghiên cứu thực hiện tại những trung tâm y tế mà có tỷ lệ tiền sản giật nặng cao hơn.

Hiện tại ở Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu nào về kiểu gene 1691GG, 1691GA, 1691AA

của gene F5 ở bệnh nhân tiền sản giật - sản giật và các bệnh lý khác cũng như người bình thường nên chúng tôi không thể so sánh.

4.3. Mối liên quan giữa đột biến G1691A của gene F5 và tiền sản giật- sản giật

4.3.1. Mối liên quan giữa đột biến G1691A và nguy cơ tiền sản giật- sản giật

Kết quả phân tích của bảng 3.4 cho thấy đột biến G1691A là một yếu tố nguy cơ của tiền sản giật - sản giật. Những người mang đột biến này có nguy cơ tiền sản giật - sản giật tăng gấp 29,04 lần so với những người không mang đột biến (OR=29,04; 95%CI=1,48 - 568,72).

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy đột biến G1691A là yếu tố nguy cơ của bệnh lý tiền sản giật - sản giật. Theo nghiên cứu của Agorastos thì tỷ lệ đột biến G1691A trên những thai phụ tiền sản giật - sản giật và nhóm chứng lần lượt là 22% và 4%, với OR = 6,6; 95% CI = 1,7-27,2) [3]. Kupferminc đã đánh giá vai trò của đột biến này trong nguy cơ gây tiền sản giật - sản giật và cho kết quả OR = 5,3; 95%CI = 1,8-15,6 [10]. Theo nghiên cứu của Rigo thì đột biến G1691A là yếu tố nguy cơ của tiền sản giật - sản giật, với RR = 6,17 và 95%CI = 1,9-22,02 [14]. Nghiên cứu của Jarvenpaa (năm 2008) tại Phần Lan có tỷ lệ đột biến G1691A trong nhóm sản phụ tiền sản giật - sản giật cao hơn nhóm chứng đến 7,7% (9,5% so với 1,8%) với 95%CI = 2-13,4% [9].

Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ mang đột biến G1691A của gene F5 giữa nhóm sản phụ tiền sản giật và bình thường, như nghiên cứu của Livingston [11], nghiên cứu của Van Pampus [16].

Temfer và cộng sự đã tổng kết 23 nghiên cứu của những tác giả khác nhau và cho kết luận nguy cơ thai phụ bị tiền sản giật - sản giật tăng gấp 2 lần khi mang đột biến G1691A của gene G5 (OR= 2,0; p<0,001; 95%CI= 1,6 - 2,5) [15].

Tóm lại, đột biến G1691A của gene F5 là một yếu tố nguy cơ đối với tiền sản giật - sản giật. Điều này đã được khẳng định trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu trên thế giới.

4.3.2. Mối liên quan giữa đột biến G1691A và mức độ lâm sàng của tiền sản giật - sản giật

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy trong 3 trường hợp mang đột biến G1691A của gene F5 thì 1 trường hợp là tiền sản giật nặng chiếm tỷ lệ 7,7% và 1 trường hợp là sản giật chiếm tỷ lệ 100%. Trong khi đó, nhóm tiền sản giật nhẹ và nhóm chứng không có trường hợp nào mang đột

biến này. Như vậy, đột biến G1691A của gene F5 là có liên quan với mức độ lâm sàng của tiền sản giật – sản giật ($p < 0,0001$).

Tỷ lệ đột biến G1691A trong nhóm tiền sản giật nặng của chúng tôi (7,7%) tương tự với kết quả nghiên cứu của Dizon-Townson trên 158 sản phụ tiền sản giật nặng (8,9%) [5].

Ngoài ra, Rigo (năm 2000) còn cho thấy tỷ lệ bị biến chứng hội chứng HELLP trong nhóm tiền sản giật có mang đột biến G1691A lên đến 31,81% ($n = 22$) trong khi tỷ lệ này ở nhóm tiền sản giật không mang đột biến là chỉ 11,22% ($n = 98$), tác giả kết luận đột biến G1691A có liên quan với hội chứng HELLP – một biến chứng nặng của tiền sản giật với $RR = 2,83$; $p < 0,015$; $95\%CI = 1,24-6,48$ [14].

Như vậy, đột biến G1691A không những có liên quan đến nguy cơ mắc tiền sản giật – sản giật mà còn là một yếu tố góp phần giúp tiên lượng mức độ lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các kiểu gene 1691GG, 1691AA, 1691GA của gene F5 bằng kỹ thuật PCR-RFLP trên 73 sản phụ tiền sản giật – sản giật và 292 thai phụ bình thường, chúng tôi rút ra những kết luận như sau:

5.1. 100% các thai phụ bình thường mang kiểu gene đồng hợp tử bình thường 1691GG. Có 4,1% sản phụ tiền sản giật – sản giật mang kiểu gene đột biến G1691A ở dạng dị hợp tử 1691GA, còn lại 95,9% mang kiểu gene đồng hợp tử bình thường 1691GG, không có trường hợp nào mang gene đột biến đồng hợp tử 1691AA.

5.2. Đột biến G1691A là một yếu tố nguy cơ của tiền sản giật và sản giật, với $OR = 29,04$; $95\%CI = 1,48 - 568,72$. Có mối liên quan giữa mức độ bệnh tiền sản giật nặng, sản giật với đột biến G1691A, tỷ lệ mang đột biến G1691A trong nhóm tiền sản giật nhẹ là 0%, tiền sản giật nặng là 7,7%, sản giật là 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Vân Anh (2012), *Nghiên cứu tình trạng thiếu máu và nồng độ một số cytokin liên quan đến tạo máu ở phụ nữ có thai bình thường và tiền sản giật*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
2. Bộ Y tế. (2009), *Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản*, Bộ Y tế, Hà Nội.
3. Agorastos T., Karavida A., Lambropoulos A., Constantinidis T., Tzitzimikas S., Chrisafi S., Saravelos H., Vavilis D., Kotsis A., Bontis J. (2002), “Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome”, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 12(4), pp. 267-73.
4. Angchaisuksiri P., Pingsuthiwong S., Aryuchai K., Busabaratana M., Sura T., Atichartakarn V., Sritara P. (2000), “Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population”, *American journal of hematology*, 65(2), pp. 119-22.
5. Dizon-Townson D.S., Nelson L.M., Easton K., Ward K. (1996), “The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(4), pp. 902-5.
6. Finan R.R., Tamim H., Ameen G., Sharida H.E., Rashid M., Almawi W.Y. (2002), “Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population”, *American journal of hematology*, 71(4), pp. 300-5.
7. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D., Cappucci G., Sciannamé N., Montanaro S., Paladini D., Martinelli P., Di Minno G. (1999), “Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria”, *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*, 81, pp. 349-52.
8. Hira B., Pegoraro R., Rom L., Moodley J. (2003), “Absence of Factor V Leiden, thrombomodulin and prothrombin gene variants in Black South African women with pre-eclampsia and eclampsia”, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110(3), pp. 327-8.
9. Järvenpää J. (2008), *Placental Angiogenesis and Angiogenesis Related Risk Factors in Severe Preeclampsia*, University of Oulu.
10. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N., Many A., Bar-Am A., Jaffa A., Fait G., Lessing J.B. (1999), “Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy”, *New England Journal of Medicine*, 340(1), pp. 9-13.
11. Livingston J.C., Barton J.R., Park V., Haddad B., Phillips O., Sibai B.M. (2001), “Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(1), pp. 153-7.

12. Prasmusinto D., Skrablin S., Fimmers R., van der Ven K. (2004), "Ethnic differences in the association of factor V Leiden mutation and the C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with preeclampsia", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 112(2), pp. 162-9.
13. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K., Stampfer M.J., Eisenberg P.R., Miletich J.P. (1995), "Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men", *New England Journal of Medicine*, 332(14), pp. 912-7.
14. Rigo Jr J., Rigó J., Nagy B., Fintor L., Tanyi J., Beke A., Karádi I., Papp Z. (2000), "Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase", *Hypertension in Pregnancy*, 19(2), pp. 163-72.
15. Tempfer C.B., Riener E.-K., Hefler L.A., Keck C. (2004), "Genetic thrombophilia has pleiotropic effects in pregnancy", *Personalized Medicine*, 1(1), pp. 105-14.
16. Van Pampus M.G., Dekker G.A., Wolf H., Huijgens P.C., Koopman M.M., von Blomberg B.M.E., Büller H.R. (1999), "High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(5), pp. 1146-50.