

cho thấy tính an toàn và hiệu quả của từng kiểu vạt phù hợp với tình trạng tổn thương loét cùng cụt do tỳ đè độ III, IV vì: cuống mạch dài và phạm vi tưới máu rộng nên vạt da nhánh xuyên đã chứng tỏ được sự linh động trong thiết kế vạt, hạn chế tối thiểu tổn thương vùng bóc vạt. Chúng tôi cũng rút ra được hiệu quả thiết thực vạt V-Y giúp che phủ hiệu quả ở các bệnh nhân có ổ loét vùng cùng cụt ở những bệnh nhân không thể có tư thế thuận lợi. Vấn đề cắt lọc vết loét trước che phủ là rất quan trọng có ảnh hưởng tới kết quả hồi phục và tỷ lệ tái phát vì vậy cần làm tốt vấn đề này cũng như chăm sóc tốt sau phẫu thuật.

### BỆNH NHÂN MINH HỌA

**Trường hợp 1:** bệnh nhân nam chấn thương sọ não năm lâu bị loét vùng cùng cụt kích thước lớn 10x12cm đã được cắt lọc và phẫu thuật che phủ bằng vạt cánh quạt.



**Hình 1.2. Loét vùng cùng cụt được che phủ bằng vạt da cân cơ mông lớn.**

**Trường hợp 2:** Bệnh nhân 67 tuổi bị tai biến mạch máu não, loét vùng cùng cụt kích thước lớn 16x 18cm, đã được che phủ ổ loét bằng vạt V- Y



### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Kosima I et al.** The gluteal perforator – based flap for repair of sacral pressure sore. *Plast. Reconstr. Surg* 91: 678- 683, 1998.
- Trần Văn Anh và cộng sự.** “Nghiên cứu ứng dụng vạt da nhánh xuyên động mạch mông trên trong điều trị loét vùng cùng cụt do tỳ đè”. *Tạp chí y học thảm họa và Bông( hội nghị khoa học toàn quốc và phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ sau bồng lần thứ X)*. Tháng 2/2011. Trang 209-214
- Bousted AD, Nahai F** inferior gluteal free flap breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 25: 275-282, 1998.
- Nguyễn Văn Thanh và cộng sự.** “ Nghiên cứu ứng dụng điều trị loét cùng cụt mức độ nặng( III, IV) bằng vạt da cân cơ cuống mạch nuôi nhánh xuyên động mạch mông trên.” *Tạp chí y học thảm họa và Bông( hội nghị khoa học toàn quốc và phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ sau bồng lần thứ XIII)*. Tháng 2/2015. Trang 413- 419.
- Xie Y., et al.** (2015). A composite gluteofemoral flap for reconstruction of large pressure sores over the sacrococcygeal region. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 68(12): 1733-1742.
- Verpaele A.M., et al.** (1999). The superior gluteal artery perforator flap: an additional tool in the treatment of sacral pressure sores. *Br J Plast Surg*, 52(5): 385-391.

## KHẢO SÁT LIÊN QUAN GIỮA BIẾN THỂ ABCG2 V12M VÀ AXIT URIC Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

Lý Bảo Ngọc<sup>1</sup>, Đặng Xuân Thanh<sup>2</sup>,  
Lê Gia Hoàng Linh<sup>2</sup>, Mai Phương Thảo<sup>2</sup>, Đỗ Đức Minh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nồng độ axit uric máu chịu tác động của yếu tố di truyền. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm khảo sát liên quan giữa điểm đa hình đơn nucleotide V12M của gene ABCG2 và nồng độ axit uric máu ở người Việt Nam trưởng thành. **Đối tượng và phương pháp:** Thiết kế nghiên cứu mô tả loạt ca, biến thể

V12M của gene ABCG2 được khảo sát trên 150 đối tượng bằng phương pháp giải trình tự Sanger. **Kết quả:** Tỷ lệ biến thể V12M của ABCG2 ở người Việt Nam trưởng thành là 64,67%. V12M không có mối liên quan với nồng độ axit uric máu ở các đối tượng nghiên cứu trên các mô hình phân tích. V12M có xu hướng liên quan với nồng độ axit uric máu thấp. **Kết luận:** Biến thể V12M không liên quan nồng độ axit uric máu ở người Việt Nam trưởng thành.

**Từ khóa:** nồng độ axit uric máu, điểm đa hình đơn nucleotide, V12M, gene ABCG2.

### SUMMARY

**THE ASSOCIATION BETWEEN ABCG2 V12M VARIANT AND SERUM URIC ACID LEVEL IN ADULTS**

<sup>1</sup>Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 23.11.2021

Ngày phản biên khoa học: 11.01.2022

Ngày duyệt bài: 21.01.2022

**Background:** Serum uric acid level is affected by genetic factor. The objective of this study was to identify the association between ABCG2 V12M variant and serum uric acid level in Vietnamese adults. **Objectives and methods:** In this case series study, ABCG2 V12M variant was genotyped in 150 participants using Sanger sequencing. **Results:** The frequency of ABCG2 V12M variant was 64,67% in Vietnamese adults. V12M was not significantly associated with serum uric acid level in the studied population by several analyzed models. V12M inclined to reduce serum uric acid level. **Conclusion:** The association between ABCG2 V12M variant and serum uric acid level is not observed in Vietnamese adults.

**Keywords:** serum uric acid level, single nucleotide polymorphism, V12M, ABCG2 gene.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Nồng độ axit uric máu được giữ ổn định nhờ sự cân bằng giữa quá trình tổng hợp và quá trình bài xuất axit uric. Nhiều nghiên cứu báo cáo rối loạn nồng độ axit uric máu có mối liên quan chặt chẽ với tiến triển bệnh tim mạch, bệnh thận mạn, hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường tít 2<sup>(1)</sup>. Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa nồng độ axit uric máu<sup>(1)</sup>.

ABCG2 là gene nằm trên nhiễm sắc thể số 4, mã hóa cho protein ABCG2, đảm nhận chức năng bài xuất axit uric qua cả đường niệu và đường tiêu hóa<sup>(2)</sup>. Thay đổi chức năng ABCG2 do các biến thể của ABCG2 có liên quan nồng độ axit uric máu ở các chủng tộc trên thế giới. Trong đó, theo các nghiên cứu trước, biến thể ABCG2 V12M (rs2231137), nằm tại exon 2, là biến thể sai nghĩa (c.34 G>A), có tần số lưu hành phổ biến ở dân số Châu Á, bên cạnh đó, ảnh hưởng đến nồng độ axit uric máu còn nhiều tranh cãi<sup>(3,4)</sup>. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát liên quan giữa biến thể ABCG2 V12M và nồng độ axit uric máu ở người Việt Nam trưởng thành.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**1. Đối tượng nghiên cứu:** đối tượng chọn vào thỏa các tiêu chuẩn cụ thể sau:

**Tiêu chuẩn chọn mẫu**

- Người trưởng thành (từ đủ 18 tuổi trở lên)
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

**Tiêu chuẩn loại trừ**

- Dùng thuốc hoặc mắc bệnh lý cấp tính, mạn tính ảnh hưởng nồng độ axit uric máu.
- Đang mang thai hoặc đang trong 12 tuần hậu sản

**2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.1 Thiết kế nghiên cứu:** mô tả loạt ca

**2.2 Cỡ mẫu:** 150 đối tượng

**2.3 Phương pháp thực hiện:** Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập thông tin nhân chủng học, sinh hiệu, tiền căn và nồng độ axit uric máu. Mỗi đối tượng sẽ được thu thập 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA, để xác định biến thể ABCG2 V12M. Genomic DNA của các tế bào bạch cầu sẽ được tách chiết bằng bộ kit GeneJet whole blood genomic DNA purification (Thermo Scientific, Mỹ). Phản ứng PCR, khuếch đại ABCG2, có sử dụng: bộ mỗi được thiết kế cho điểm đa hình; TaKaRa Tag HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản); máy Mastercycler@Pro S (Eppendorf, Đức). Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng kỹ thuật điện di trên gel agarose 2% và nhuộm bằng Diamond Nucleic Acid Dye (Promega, Mỹ), sau đó, được tinh sạch bằng Exosap-IT glycerol solution (Affymetrix, Mỹ) và thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, Mỹ). Trình tự DNA được đọc bằng máy ABI 3130 Genetic Analyzer với POP-7 polymer, capillary 50cm (Applied Biosystems, Mỹ). Kết quả giải trình tự DNA được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench. Toàn bộ quy trình giải trình tự gene đã được tối ưu hóa qua các nghiên cứu trước đây<sup>(5,6,7)</sup>.

**2.4 Phân tích thống kê:**  $\chi^2$  test được dùng cho biến định tính. Phép kiểm Mann-Whitney, Kruskal-Wallis dùng cho biến định lượng phân bố không chuẩn. Phép kiểm T 2 mẫu độc lập, ANOVA 1 chiều không lặp dùng cho biến định lượng phân bố chuẩn. Mối liên quan giữa ABCG2 V12M và nồng độ axit uric máu được đánh giá theo các mô hình gene: cộng gộp, lặn, trội, đồng trội<sup>(8)</sup>. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p < 0.05.

**2.5 Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu:** Đề tài nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh với quyết định số 548/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 14 tháng 9 năm 2020.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:** Các đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ axit uric máu theo giới tính (p<0,05).

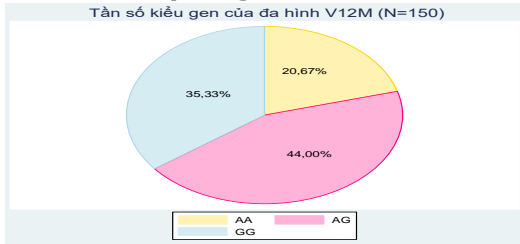
**Bảng 1. Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu (N=150)**

Đặc điểm (N=150)	
Nam/Nữ	38/112

	Giá trị trung vị	Khoảng 25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup>	Min – Max	p - value
Tuổi (năm)	35.00	31.00-40.00	23.00-60.00	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.30	19.80-24.00	16.20-34.30	
Huyết áp tâm thu (mmHg)	118.50	105.00-126.80	90.00-148.00	
Huyết áp tâm trương (mmHg)	72.00	65.00-80.00	60.00-113.00	
Nồng độ axit uric máu (mg/dl)	5.12	4.39-5.83	3.17-7.60	
<b>Nam</b>	6.49	5.67-6.76	3.17-7.60	<0.001
<b>Nữ</b>	4.66	4.30-5.37	3.36-6.10	

\*Ghi chú: p – value được tính bằng kiểm định Mann - Whitney

## 2. Môi liên quan giữa biến thể ABCG2 V12M và nồng độ axit uric máu



**Hình 1. Tần số kiểu gen của đa hình ABCG2 V12M (N=150)**

Tỉ lệ biến thể ABCG2 V12M là 64,67% (Hình 1). Trong các mô hình gene ở Bảng 2, biến thể ABCG2 V12M không liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ axit uric máu ( $p > 0.05$ ). Nồng độ axit uric máu của đối tượng mang alen nguy cơ có xu hướng thấp hơn của đối tượng không mang alen nguy cơ. Nồng độ axit uric máu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở đối tượng mang biến thể V12M theo giới tính ( $p < 0.05$ ).

**Bảng 2. Môi liên quan giữa kiểu gen đa hình ABCG2 V12M và nồng độ axit uric máu (N=150)**

V12M	Kiểu gene (n)	Nồng độ axit uric máu (mg/dl)			
		Giá trị trung vị	Khoảng 25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup>	Min – Max	p - value
Cộng gộp	AA (31)	4.84	4.39-5.53	3.17-6.76	0.773 <sup>(1)</sup>
	AG (66)	5.09	4.41-5.83	3.36-6.99	
	GG (53)	5.30	4.34-5.87	3.45-7.60	
Lặn	AA (31)	4.84	4.39-5.53	3.17-6.76	0.478 <sup>(2)</sup>
	AG+GG (119)	5.23	4.39-5.83	3.36-7.60	
Trội	AA+AG (97)	4.93	4.40-5.82	3.17-6.99	0.859 <sup>(2)</sup>
	GG (53)	5.30	4.34-5.87	3.45-7.60	
Đồng trội	AA+GG (84)	5.17	4.35-5.80	3.17-7.60	0.683 <sup>(2)</sup>
	AG (66)	5.09	4.41-5.83	3.36-6.99	
Giới tính		Giá trị trung bình (SD)	Khoảng tin cậy 95%		
Nam	AA+AG (97)	6.00 (1.04)	5.59-6.42		0.000 <sup>(3)</sup>
Nữ		4.79 (0.65)	4.63-4.94		

\*Ghi chú: p – value<sup>(1)</sup> được tính bằng phép kiểm Kruskal – Wallis; p – value<sup>(2)</sup> được tính bằng phép kiểm Mann – Whitney; p – value<sup>(3)</sup> được tính bằng phép kiểm T 2 mẫu độc lập.

## IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này ghi nhận ABCG2 V12M là biến thể thường gặp ở dân số Việt Nam, điều này tương đồng với các nghiên cứu trước trên dân số Châu Á. ABCG2 V12M được nhiều nghiên cứu báo cáo có liên quan nồng độ axit uric máu, nhưng vẫn chưa thống nhất ở các chủng tộc. Nhiều nghiên cứu báo cáo ABCG2 V12M tăng nguy cơ tăng axit uric máu, ngược lại, cũng có nghiên cứu báo cáo rằng biến thể này giảm nguy cơ tăng axit uric máu. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa ABCG2 V12M và nồng độ axit uric máu. Kết

quả này có thể do cỡ mẫu còn hạn chế, hơn nữa, nồng độ axit uric máu còn chịu tác động từ các yếu tố môi trường như tuổi, giới tính, lối sống, điều kiện kinh tế xã hội.

Nghiên cứu này có một số hạn chế là đối tượng nghiên cứu được tiếp cận tại một khoa của một bệnh viện, chưa khảo sát được đối tượng thuộc nhiều vùng miền của Việt Nam. Bên cạnh đó, chưa có nhiều nghiên cứu tương đồng trên dân số Việt Nam để chúng tôi so sánh.

## V. KẾT LUẬN

Không có mối liên quan giữa biến thể ABCG2

V12M và nồng độ axit uric máu ở người Việt Nam trưởng thành. Cần tiến hành các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, mở rộng phạm vi nghiên cứu để khảo sát ảnh hưởng của biến thể ABCG2 V12M đến nồng độ axit uric máu trên dân số Việt Nam.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al.** Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front. Med.* 2018;5:160. doi:10.3389/fmed.2018.00160
2. **Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al.** The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(10):610-621. doi:10.1038/nrrheum.2012.144
3. **Son C-N, Bang S-Y, Kim S-H, et al.** ABCG2 Polymorphism Is Associated with Hyperuricemia in a Study of a Community-Based Korean Cohort. *J Korean Med Sci.* 2017;32:1451-1459. doi:10.3346/jkms2017.32.9.1451
4. **Tu H-P, Ko AM-S, Chiang S-L, et al.** Joint

- effects of Alcohol Consumption and ABCG2 Q141K on Chronic Tophaceous Gout Risk. *J Rheumatol.* 2014;41(4):749-758. doi:10.3899/jrheum.130870
5. **Do MD, Pham DV, Le LP, et al.** Recurrent PROC and novel PROS1 mutations in Vietnamese patients diagnosed with idiopathic deep venous thrombosis. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2021;43(2):266-272. doi:10.1111/ijlh.13345
  6. **Do MD, Mai TP, Do AD, et al.** Risk factors for cutaneous reactions to allopurinol in Kinh Vietnamese: results from a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:182. doi:10.1186/s13075-020-02273-1
  7. **Mai P-T, Le D-T, Nguyen T-T, et al.** Novel GDAP1 Mutation in a Vietnamese Family with Charcot-Marie-Tooth Disease. *BioMed Research International.* 2019;6. doi:10.1155/2019/7132494
  8. **Zhou D, Liu Y, Zhang X, et al.** Functional Polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(5):9149-9159. doi:10.3390/ijms15059149

## ĐÁNH GIÁ CHI PHÍ – HIỆU QUẢ CỦA BRENTUXIMAB VEDOTIN TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN U LYMPHO HODGKIN TÁI PHÁT/KHÁNG TRỊ BỆNH SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN TẠI VIỆT NAM

Vũ Quỳnh Mai\*, Nguyễn Minh Văn\*, Hoàng Văn Minh\*

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Hàng năm tại Việt Nam có 651 ca mắc mới và 251 ca tử vong bởi u lympho Hodgkin, bệnh nhân phần lớn ở độ tuổi trẻ từ 35-45 tuổi với 90% ca là u lympho Hodgkin kinh điển (CHL). Hiện nay, brentuximab vedotin (BV) là một trong số rất ít liệu pháp được chỉ định cho những bệnh nhân CHL tái phát/tiến triển sau ghép ASCT và có hiệu quả về lâm sàng. Tuy nhiên, bằng chứng về chi phí – hiệu quả của BV tại Việt Nam còn hạn chế, do đó, nghiên cứu chi phí – hiệu quả cho thuốc này tại Việt Nam là cần thiết.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu sử dụng mô hình sống còn phân vùng để ước tính chi phí và hiệu quả của điều trị sử dụng BV so với liệu pháp hóa trị truyền thống. Mô hình sử dụng các tham số đến từ các kết quả thử nghiệm lâm sàng đã công bố, những nguồn chi phí tại Việt Nam và tham vấn ý kiến chuyên gia. **Kết quả:** Tổng chi phí điều trị cho 01 bệnh nhân sử dụng BV là 399.975.378 đồng, gia tăng 1,33 năm sống thêm, tương ứng 0,32 năm sống chất lượng. Tỷ số chi phí tăng thêm trên số năm sống tăng thêm (ICER-LYs) là 225.505.267 đồng và Tỷ số chi phí tăng thêm trên số năm sống điều chỉnh theo chất lượng cuộc sống tăng thêm (ICER-QALYs) là 925.845.119

đồng. **Kết luận:** Khi so sánh với ngưỡng chi phí-hiệu quả là 3 lần GDP của Việt Nam, chỉ số ICER theo LYs đã tiệm cận với ngưỡng sẵn sàng chi trả, tuy nhiên chỉ số ICER theo QALY thì cao hơn rất nhiều so với ngưỡng này. BV là một can thiệp cứu vớt hiệu quả, giúp kéo dài thời gian sống của bệnh nhân CHL tiến triển/tái phát, tuy nhiên chi phí thuốc BV là rào cản lớn để bệnh nhân có thể tiếp cận và sử dụng thuốc BV. Việc BHYT xem xét đưa thuốc BV vào danh mục thanh toán sẽ giúp nâng cao công bằng sức khỏe cho người bệnh CHL tiến triển/tái phát sau ghép ASCT.

#### SUMMARY

#### COST-EFFECTIVENESS EVALUATION OF BRENTUXIMAB VEDOTIN IN TREATING CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PATIENT RELAPSED/PROGRESSED POST AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT

**Background and Objectives:** In Vietnam, annually, there are 651 new cases and 251 cases of mortality due to Hodgkin Lymphoma, with 90% of cases are classical Hodgkin Lymphoma. Currently, brentuximab vedotin (BV) is approved as a salvage treatment for those relapsing/progressing and clinical efficacy of BV has been proven in clinical trials. However, the accessibility is still limited due to the treatment expensive cost. Thus, an economic evaluation for Vietnamese context is necessary. **Methods:** Partitioned survival model was used in this study to stimulate cost and treatment benefits of using BV compared to traditional chemotherapies. The

\*Trường Đại học Y tế công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quỳnh Mai

Email: vqm@huph.edu.vn

Ngày nhận bài: 23.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 12.01.2022

Ngày duyệt bài: 21.01.2022