

2015;21(5):491 e491-410.  
**8. Nikolaos V.Sipsas MD; Russell E.Lewis.et al.** (2009). "Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007)"

**9. Hoàng Quỳnh Hương** (2019). "Xác định vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết và mức độ đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2018-2019", Đại học Y Dược Thái Bình.

## ỨNG DỤNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI KHẢO SÁT BIẾN THỂ GEN LIÊN QUAN CHUYỂN HOÁ THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG MẠCH VÀNH

Trương Đình Cẩm<sup>1</sup>, Tạ Anh Hoàng<sup>1</sup>, Trần Văn Công Thắng<sup>1</sup>  
 Lương Bắc An<sup>2</sup>, Lê Gia Hoàng Linh<sup>2</sup>, Đỗ Đức Minh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Bệnh động mạch vành là căn bệnh phổ biến nhất và có tỉ lệ tử vong cao nhất ở các nước phát triển. Điều trị giảm lipid máu, kiểm soát huyết áp và các liệu pháp chống kết tập tiểu cầu là các phương pháp điều trị nội khoa phổ biến nhất với bệnh lý này. Trong đó, đóng vai trò quan trọng là các thuốc chống kết tập tiểu cầu như aspirin và clopidogrel. Thuốc clopidogrel và aspirin được chuyển hóa bởi họ enzyme thuộc gia đình cytochrome P450. Vì vậy, các biến thể xuất hiện trên họ gen này sẽ tác động đến chức năng chuyển hoá và hiệu quả điều trị của thuốc trong cơ thể. **Mục tiêu:** Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự thể hệ mới khảo sát nhóm 12 gen gồm CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, PON1, CYP3A4, ABCD1, COX1 và COX2 ở các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc clopidogrel và/hoặc aspirin. **Đối tượng và phương pháp:** 63 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh lý động mạch vành có chỉ định dùng thuốc clopidogrel và/hoặc aspirin. DNA được tách chiết từ máu ngoại biên của bệnh nhân, thực hiện phản ứng phân mảnh DNA và chuẩn bị thư viện phục vụ giải trình tự. Dữ liệu giải trình tự được phân tích bằng phần mềm BASESPACE nhằm xác định biến thể của 12 gen khảo sát. **Kết quả:** Trong 63 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 9 biến thể có tần suất xuất hiện cao nhất trên các gen PON1 (rs662, rs854560), CYP2B6 (rs2279343, rs3745274, rs4803419), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893), CYP2D6 (rs1135840) và CYP2C9 (rs1057910). **Kết luận:** Nghiên cứu ứng dụng thành công kỹ thuật NGS phát hiện các biến thể gen có khả năng liên quan đến chuyển hoá thuốc clopidogrel và aspirin ở bệnh nhân bệnh động mạch vành.

**Từ khoá:** Bệnh động mạch vành, NGS, DNA, kháng kết tập tiểu cầu

### SUMMARY

#### NEXT GENERATION SEQUENCING IN DETECTING POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH ANTIPLATELET DRUG METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Background:** Coronary artery disease (CAD) is one of the most common causes of death in the developed world. The treatment strategy of CAD includes lipid-lowering, blood pressure control, and anti-platelet therapies. Notably, antiplatelet drugs like aspirin and clopidogrel play a crucial role in this treatment regimen. Both clopidogrel and aspirin undergo metabolism through the cytochrome P450 family. Therefore, polymorphisms in these genes can affect the metabolic function and therapeutic efficacy of these drugs. **Objectives:** Next-generation sequencing (NGS) has been used to detect polymorphisms on 12 genes including CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, PON1, CYP3A4, ABCD1, COX1, and COX2. **Methods:** Blood samples were collected from 63 CAD patients. Genomic DNA was extracted and fragmented to prepare the library for sequencing. BASESPACE software was used for data analysis. **Results:** From 63 CAD patients, we detected 9 drug response common variants in PON1 (rs662, rs854560), CYP2B6 (rs2279343, rs3745274, rs4803419), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893), CYP2D6 (rs1135840) and CYP2C9 gene (rs1057910). **Conclusion:** We successfully developed a NGS protocol to detect genetic variants associated with the clopidogrel and aspirin metabolism in patients with CAD.

**Keywords:** coronary artery disease, NGS, DNA

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (Coronary Artery Disease-CAD) đã trở thành gánh nặng y tế trên toàn cầu. Trong tất cả các bệnh lý tim mạch, bệnh động mạch vành là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, chiếm 16% trong tổng số 55,4 triệu ca tử vong trên toàn thế giới [2]. Người ta ước tính rằng cứ 5 người chết ở các nước phát triển thì có gần 1

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 175

<sup>2</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024

người chết là do CAD. Bệnh chủ yếu đặc trưng bởi sự hình thành của các mảng bám (cấu tạo từ cholesterol, chất béo tích tụ, đại thực bào, canxi và mô liên kết sợi) trên lớp nội mạc thành động mạch, làm thu hẹp hoặc tắc hoàn toàn các động mạch vành cùng với việc giảm độ đàn hồi của mạch máu. Quá trình xơ vữa mạch máu này có thể dẫn đến mảng xơ vữa động mạch bị nứt vỡ, cho phép các tiểu cầu hình thành cục máu đông tại vị trí vỡ. Sự hình thành của huyết khối có thể làm tắc nghẽn động mạch và chặn hoàn toàn hoặc làm chậm dòng chảy của máu gây nhồi máu cơ tim và phá hủy các tế bào cơ tim dẫn đến đe dọa tính mạng người bệnh[4].

Các chiến lược sử dụng thuốc bao gồm các thuốc làm giảm lipid máu, các thuốc giảm huyết áp và các liệu pháp chống huyết khối. Trong đó, đóng vai trò quan trọng là các thuốc chống kết tập tiểu cầu như Aspirin và Clopidogrel. Kết hợp giữa aspirin và clopidogrel (liệu pháp kháng tiểu cầu kép) đã trở thành phương thức điều trị nội khoa tiêu chuẩn giúp ngăn ngừa sự khởi phát và tái phát các biến cố thiếu máu cục bộ. Chuyển hoá clopidogrel không hoàn toàn dẫn đến khả năng giảm ức chế kết tập tiểu cầu của thuốc, tình trạng được gọi là kháng clopidogrel, khá phổ biến. Các nghiên cứu ở châu Á cho thấy tỷ lệ kháng clopidogrel cao tới 20–65% theo xét nghiệm kết tập tiểu cầu.

Các thuốc nêu trên được chuyển hóa bởi họ enzyme thuộc gia đình cytochrome P450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4 và CYP3A5) và enzyme glycoprotein paraoxonase-1 (PON1)[1]. Vì vậy, các biến thể xuất hiện trên các gen này sẽ tác động đến chức năng chuyển hoá thuốc của cơ thể. Wong và cộng sự, báo cáo rằng trong số những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ nhẹ, việc sử dụng kết hợp clopidogrel với aspirin so với dùng aspirin đơn thuần có thể giúp giảm nguy cơ đột quỵ ở phân nhóm bệnh nhân không mang alen mất chức năng CYP2C19. Ngoài ra, các nghiên cứu khác chỉ ra rằng tính đa hình CYP2C19\*17 làm tăng chuyển hoá clopidogrel và do đó tăng khả năng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Họ enzyme CYP chịu trách nhiệm cho khoảng 65–70% độ thanh thải của thuốc được kê đơn, trong khi isoenzyme CYP2D6 chuyển hóa 25–30% số thuốc này. Việc xác định kiểu gen của bệnh nhân kết hợp các phác đồ điều trị sẽ giúp bác sĩ lâm sàng đánh giá và hỗ trợ việc ra quyết định điều trị phù hợp.

Biến thể xuất hiện trên các gen chuyển hoá thuốc đa dạng và nhiều dạng bao gồm các thay

đổi số lượng bản sao, đột biến điểm, chèn và xóa đoạn sẽ ảnh hưởng đến biểu hiện và hoạt động gen. Tại Việt Nam đã có một số các nghiên cứu xác định các kiểu gen CYP2C19 ở bệnh nhân nhiễm H.pylori [8], nghiên cứu tần suất đa hình của gen CYP2C19 trên người Việt mắc bệnh động mạch vành [10] hay nghiên cứu về tính đa hình gen CYP2C19 ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp [5]. Tuy nhiên, xác định đồng thời các biến thể trên nhiều gen chuyển hoá thuốc thì chưa được ghi nhận. Do đó, chúng tôi sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới để phát hiện đồng thời tất cả các biến thể gen xuất hiện trên 12 gen chuyển hoá thuốc gồm CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, PON1, CYP3A4, ABCD1, COX1 và COX2.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

**Đối tượng nghiên cứu.** 63 Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành từ đủ 18 tuổi trở lên, được theo dõi điều trị tại khoa Can thiệp tim mạch/Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Quân y 175 trong thời gian từ tháng 11 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022.

**Phương pháp nghiên cứu.** Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được lấy 2ml máu ngoại biên chứa trong ống EDTA Vacutanier (Becton Dickinson) và giữ mát 4°C không quá 24h hoặc giữ -80°C tới khi tiến hành tách chiết DNA. Mẫu máu toàn phần được tách chiết DNA bằng bộ kit QIAamp DNA Blood Mini kit (QIAGEN) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. DNA sau tách chiết được kiểm tra bằng máy Nanodrop™ 2000/2000c Spectrophotometer (ThermoFisher) để xác định nồng độ và độ tinh sạch.

400ng DNA sẽ được phân mảnh bằng enzyme fragmentase (NEBNext dsDNA Fragmentase). Phản ứng phân cắt được thực hiện tại 37°C trong 35 phút. Sản phẩm sau phân cắt được tinh sạch và chọn kích thước bằng KAPA pure bead, với tỉ lệ bead sử dụng lần lượt là 0,65X và 1X để chọn ra được các phân mảnh DNA có kích thước tập trung tại 150bp-300bp. Sản phẩm sau tinh sạch được kiểm tra kích thước bằng điện di trên gel Agarose. DNA sau phân mảnh được tiến hành chuẩn bị thư viện (NEBNext Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina) sử dụng bộ 96 index để đánh dấu cho 2 đầu của phân tử DNA (NEBNext Multiplex Oligos for Illumina (96 Unique Dual Index Primer Pairs). Thư viện được kiểm tra kích thước trên hệ thống Bioanalyzer 2100 (Agilent). Các bước tiến

hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Để giảm chi phí, chúng tôi tiến hành gộp 6 mẫu thư viện khác nhau thành 1 thư viện gộp (với 400 ng thư viện/mẫu) và được tiến hành lai với hỗn hợp mẫu dò đặc hiệu cho 12 gene mục tiêu (CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, PON1, CYP3A4, ABCD1, COX1 và COX2). Quy trình theo bộ hoá chất xGen Lockdown Reagents. Giải trình tự được thực hiện trên hệ thống Illumina MiniSeq với bộ hoá chất MiSeq V2 kits (300 cycles), đạt độ phủ trung bình 50X. Dữ liệu giải trình tự được xuất dưới định dạng base call file (.bcl), các cặp trình tự (pair-end reads - PE) của các mẫu khác nhau được tách nhóm (demultiplex) thông qua trình tự nhận diện 8-bp (barcode) có trên trình tự index P7 và P5 bằng công cụ bcl2fastq (Illumina). Dữ liệu trình tự mỗi mẫu bệnh nhân được xuất ra file Fastq và được phân tích bằng phần mềm thương mại BASESPACE (Illumina).

**Y đức của nghiên cứu.** Nghiên cứu được thực hiện theo Hợp đồng Khoa học và Công nghệ số 3061/2020/HĐKHCN ngày 31/12/2020 của Cục Khoa học Quân sự, Bộ Quốc phòng và được chấp thuận bởi Hội đồng y đức Bệnh viện Quân y 175.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### Đặc điểm lâm sàng mẫu nghiên cứu.

Trong thời gian từ tháng 11/2021 đến tháng 12/2022, số lượng mẫu thu được là 63 bệnh nhân động mạch vành. Trong đó, bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 64,48 tuổi (khoảng tin cậy 95%: 64,11-64,84), với tuổi nhỏ nhất là 38 tuổi và lớn tuổi nhất là 90 tuổi. Nữ giới nhiều hơn nam giới với tỉ lệ lần lượt là 65,08% và 34,92%. Phần lớn bệnh nhân có rối loạn lipid máu, với 40 trường hợp chiếm 63,49%. Trong các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có khoảng 1/3 số bệnh nhân mắc đái tháo đường với 21 trường hợp (Bảng 1).

**Bảng 1: Đặc tính lâm sàng của bệnh nhân tham gia nghiên cứu**

Đặc điểm lâm sàng		N=63	Phần trăm (%)
Giới tính	Nam	22	34,92
	Nữ	41	65,08
Tuổi	Trung bình (95%CI)	64,48(64.11-64.84)	
	Thấp nhất	38	
	Cao nhất	90	
Rối loạn Lipid	Có	40	63,49
	Không	23	36,51
Đái tháo đường	Có	21	33,33
	Không	42	66,67

#### Kết quả tách chiết và phân mảnh DNA

**bộ gen.** Nồng độ DNA trung bình thu được sau bước tách chiết là 56,7ng/µl, khoảng dao động từ 25,5 đến 111,8ng/µl. Độ tinh sạch của mẫu DNA sau tách chiết có tỉ số A260/A280 trung bình đạt 1,87. Sau phản ứng phân mảnh DNA bộ gen, nồng độ DNA trung bình là 2,34 ng/µl với nồng độ thấp nhất là 1,2ng/µl và nồng độ cao nhất đạt 3,97ng/µl trong tổng thể tích 30µl. Sản phẩm DNA sau phân mảnh được kiểm tra kích thước bằng điện di gel agarose, chúng tôi ghi nhận tập hợp các phân mảnh DNA đều có kích thước tập trung tại vùng 150-300bp.

**Bảng 2: Nồng độ DNA và thư viện trong nghiên cứu**

		Nồng độ(ng/µl)
Nồng độ DNA sau tách chiết	Trung bình ± SD	56,7 ± 11,9 ng/µl
	Cao nhất	111,8 ng/µl
	Thấp nhất	25,5 ng/µl
Độ tinh sạch	A260/A280	1,87 ± 0,06
Nồng độ DNA sau phân mảnh	Trung bình ± SD	2,34 ± 0,76 ng/µl
	Cao nhất	3,97 ng/µl
	Thấp nhất	1,2 ng/µl
Nồng độ thư viện	Trung bình ± SD	51,9 ± 12,6
	Cao nhất	6,8 ng/µl
	Thấp nhất	82,4 ng/µl
Nồng độ thư viện làm giàu gen mục tiêu	Trung bình ± SD	18,6 ± 9,1 ng/µl
	Cao nhất	2 ng/µl
	Thấp nhất	34 ng/µl

**Kết quả chuẩn bị thư viện và làm giàu thư viện gen mục tiêu.** Nồng độ trung bình thư viện 51,9 ng/µl. Như vậy, sau khuếch đại thư viện trong 7 chu kỳ, chúng tôi ghi nhận thấy nồng độ thư viện tăng khoảng 22 lần (51,9 ng/µl và 2,34ng/µl)(bảng 2), như vậy khẳng định được là các phân tử DNA đã gắn được index. Kiểm tra kích thước thư viện bằng điện di chip Bioanalyzer cho thấy sản phẩm thư viện giải trình tự có kích thước chủ yếu tại 250-450bp, tương ứng với kích thước tổng của "adaptor" gắn ở 2 đầu DNA [adapter i5 (70bp) và adaptor i7 (63bp)] và kích thước DNA (150-300bp).

**Kết quả giải trình tự.** Trong 63 mẫu có kết quả giải trình tự với bảng 12 gen chúng tôi khảo sát, ghi nhận ban đầu cho thấy các biến thể gen liên quan đáp ứng thuốc xuất hiện trên các gen PON1, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 và CYP2C9. Các biến thể thuộc gen PON1, CYP2B6 ghi nhận ở hơn 50% bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Trong đó, biến thể rs662 (PON1) xuất hiện ở 82,54% số bệnh nhân, biến thể rs2279343 và rs3745274 (CYP2B6) lần lượt là 52,38% và 50,79% số bệnh nhân. Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận tỉ lệ biến thể rs1135840 (CYP2D6) là

25,4%, biến thể rs4244285 (CYP2C19) là 22,22%, rs4803419 (CYP2B6) là 19,05%, rs4986893 (CYP2C19) là 9,52% và rs854560 (PON1) là 9,52%. Một số biến thể ít gặp là rs1057910 (CYP2C9) là 3.17% (bảng 3).

**Bảng 3: Các biến thể liên quan chuyển hoá thuốc ở bệnh nhân động mạch vành**

STT	Biến thể	Gen	Số bệnh nhân (n=63)	Tỉ lệ (%)
1	rs662	PON1	52	82,54
2	rs2279343	CYP2B6	33	52,38
3	rs3745274	CYP2B6	32	50,79
4	rs1135840	CYP2D6	16	25,40
5	rs4244285	CYP2C19	14	22,22
6	rs4803419	CYP2B6	12	19,05
7	rs4986893	CYP2C19	6	9,52
8	rs854560	PON1	6	9,52
9	rs1057910	CYP2C9	2	3,17

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã bước đầu xây dựng được qui trình giải trình tự thế hệ mới phát hiện các biến thể thuốc 12 gen liên quan tới chuyển hoá thuốc clopidogrel và aspirin trong điều trị bệnh lí động mạch vành. Trong các gen khảo sát, bước đầu chúng tôi đã ghi nhận được nhiều biến thể xuất hiện trên các gen PON1, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 và CYP2C9 liên quan tới chuyển hoá thuốc clopidogrel và aspirin.

Trong đó, biến thể rs662 (PON1) được ghi nhận thấy ở 82,54% bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Kết quả này cũng ghi nhận được ở một số nghiên cứu khác khi ghi nhận thấy có mối liên hệ tới bệnh lí mạch vành ở người Trung Quốc [3, 14]. Ngoài ra, biến thể rs662 có liên quan chuyển hoá lipid trong máu như trạng thái oxy hoá của phân tử LDL và hàm lượng lipid trong máu theo nghiên cứu của Zhi Lou và cộng sự [7]. Tuy nhiên, một nghiên cứu phân tích tổng hợp của 13 nghiên cứu với 16.760 bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel đã chứng minh rằng không có mối liên quan nào giữa rs662 và mức độ chuyển hoá thuốc (P = 0,88) hay thay đổi về kết tập tiểu cầu (P = 0,97) hoặc kết quả lâm sàng (P = 0,72) [9].

Tần suất mang alen CYP2C19 khác nhau giữa các chủng tộc người. CYP2C19\*1 là dạng wild-type, những người mang kiểu alen đồng hợp tử dạng này sẽ có tốc độ chuyển hoá thuốc nhanh, tần suất alen này ở người châu Á là 50%. Kiểu gen CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 là các kiểu alen đột biến tạo enzyme giảm chức năng hay mất hoàn toàn chức năng, làm cho thuốc chuyển hoá bởi enzyme này xảy ra chậm hay rất chậm,

tần suất của các alen này ở người châu Á cao hơn so với người châu Âu. Kiểu alen CYP2C19\*2 (rs4244285) chiếm tỉ lệ khoảng 15% ở người da trắng và 29% ở người châu Á. Kiểu gen CYP2C19\*3 (rs4986893) chiếm tỉ lệ 0,7% ở người châu Âu và 10-11% ở người gốc Á. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi với 63 mẫu máu cho thấy kiểu alen của các dạng CYP2C19\*1, \*2 và \*3 lần lượt là 68,3%, 22,2% và 9,5%. Tần suất alen này không khác nhiều so với kết quả nghiên cứu trước đây của chúng tôi trên cỡ mẫu 228 bệnh nhân [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự phân bố kiểu gen của quần thể Việt Nam tương tự Đài Loan, Nhật Bản và Malaysia. Rất khác biệt so với người Da trắng, châu Phi [6].

CYP2B6 tham gia vào quá trình chuyển hóa của cả clopidogrel và aspirin. Các biến thể rs3745274 và rs2279343 xảy ra phổ biến nhất. Chúng được tìm thấy ở các quần thể Châu Phi, Châu Mỹ, Châu Âu và Đông Á. Biến thể rs3745274 cũng được tìm thấy ở quần thể Nam Á. Vai trò của biến thể rs2279343 là làm tăng hoạt động của enzyme. Hai biến thể này được có tần số alen được liệt kê cho CYP2B6 là đặc trưng cho quần thể người châu Á.

Với cách tiếp cận bằng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, chúng tôi nhanh chóng sàng lọc được những biến thể có tần suất cao ở 12 gen liên quan chuyển hoá thuốc. Từ kết quả này, chúng ta có thể triển khai khảo sát tỉ lệ các biến thể mục tiêu trên cỡ mẫu lớn hơn bằng các phương pháp hiệu quả về chi phí và thời gian như PCR và các biến thể PCR phù hợp.

#### V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ứng dụng kĩ thuật giải trình tự thế hệ mới (NGS) khảo sát đột biến của 63 mẫu bệnh nhân động mạch vành. Chúng tôi ghi nhận 9 biến thể thuộc các gen PON1, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 và CYP2C9 có liên quan tới chuyển hoá thuốc clopidogrel và aspirin. Nghiên cứu đã bước đầu ứng dụng thành công kĩ thuật NGS để phát hiện các biến thể liên quan chuyển hoá thuốc ở bệnh nhân động mạch vành. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc khu trú các biến thể cần tầm soát cho bệnh nhân mạch vành trước khi chỉ định sử dụng thuốc clopidogrel hay aspirin.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Campo G, Fileti L, Valgimigli M, Tebaldi M, Cangiano E, Cavazza C, Marchesini J, Ferrari R (2010) Poor response to clopidogrel: current and future options for its management. J Thromb

- Thrombolysis 30(3):319–331
2. **Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ** (2009) Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 84(12):1130–1146
  3. **Deng Z, Xiang H, Gao W** (2020) Significant association between paraoxonase 1 rs662 polymorphism and coronary heart disease. *Herz* 45(4):347–355
  4. **Gander J, Sui X, Hazlett LJ, Cai B, Hébert JR, Blair SN** (2014) Factors related to coronary heart disease risk among men: validation of the Framingham Risk Score. *Prev Chronic Dis* 11:E140
  5. **Huỳnh Võ Hoài Thanh, Nguyễn Thị Diễm, Phạm Thị Ngọc Nga**. Khảo sát đặc điểm đa hình gen cyp2c19 ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Cửu Long năm 2021-2022. *Tạp chí Dược học Cần Thơ – số 48* 2022
  6. **Lee S-J** (2013). Clinical application of CYP2C19 pharmacogenetics toward more personalized medicine. *Front Genet* 3:318
  7. **Luo Z, Pu L, Muhammad I, Chen Y, Sun X** (2018). Associations of the PON1 rs662 polymorphism with circulating oxidized low-density lipoprotein and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 17:281
  8. **Lương Bắc An, Vũ Diễm My, Đỗ Thị Thanh Thủy, Bùi Hữu Hoàng**. Phát hiện kiểu gen cyp2c19 bằng phương pháp multiplex realtime pcr trên mẫu sinh thiết dạ dày ở bệnh nhân nhiễm helicobacter pylori. *Học TP Hồ Chí Minh Phụ Bản Tập 21 Số 1* 2017
  9. **Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al** (2016) PON1 Q192R genetic variant and response to clopidogrel and prasugrel: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and a meta-analysis of clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 41(3):374–383
  10. **Nguyễn Hải Hà, Lê Thị Bích Thảo, Nguyễn Thị Thanh Hoa, Lê Thị Thu Hiền**. Nghiên cứu đa hình kiểu gen cyp2c19\*2, \*3 và \*17 trên người Việt Nam mắc bệnh động mạch vành. *Tạp Chí Công Nghệ Sinh Học* 18(1) 41-48 2020

## ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG VỔNG MẠC QUA CHỤP ẢNH ĐÁY MẮT BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TẠI BỆNH VIỆN LÃO KHOA TRUNG ƯƠNG

Ngô Thị Hồng Thắm<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thu Yên<sup>2</sup>, Mai Quốc Tùng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng bệnh vồng mạc đái tháo đường trên ảnh chụp đáy mắt bệnh nhân đái tháo đường tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương. 2. Đánh giá giai đoạn bệnh vồng mạc đái tháo đường và các yếu tố liên quan. 3. Khảo sát ứng dụng trí tuệ nhân tạo đánh giá vồng mạc bệnh nhân đái tháo đường qua ảnh đáy mắt. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân bị đái tháo đường đến khám tại Khoa Mắt Bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 1/2022-10/2023. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 153 bệnh nhân, 306 mắt. Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, có môi trường trong suốt đảm bảo chất lượng ảnh chụp đáy mắt và phối hợp tốt để chụp ảnh. Lấy mẫu theo phương pháp thuận tiện đến khi đủ cỡ mẫu. Kết quả ảnh màu đáy mắt được đọc bởi bác sĩ nhãn khoa chuyên ngành dịch kính vồng mạc, áp dụng tiêu chuẩn phân loại của Hội đồng Nhãn khoa Quốc tế 2017 (International Council of Ophthalmology - ICO) và được so sánh với kết quả trên phần mềm ứng dụng trí tuệ nhân tạo Cybersight AI. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu là 64,84 ( $\pm 10,03$ ) tuổi, giới nữ chiếm tỷ lệ 58,8% và type 2 là chủ yếu 98%. Thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm

tỷ lệ cao nhất 28%. Khoảng một nửa số bệnh nhân (50,3%) kiểm soát đường huyết tốt, HbA1C  $\leq 7\%$ . Tỷ lệ bệnh nhân có cao huyết áp và rối loạn Lipid máu kém theo lần lượt là 57,7% và 45,1%. Tỷ lệ bị bệnh VMĐTĐ là 68,6%. Tỷ lệ không có bệnh, có bệnh VMĐTĐ tiền tăng sinh nhẹ, vừa, nặng và tăng sinh lần lượt là 31,6%, 28,4%, 21,9%, 12,7%, 5,6%. Nguy cơ mắc bệnh VMĐTĐ ở nhóm ĐTĐ trên 10 năm gấp 2,15 lần so với nhóm từ 10 năm trở xuống ( $p < 0,05$ ), 95% CI = 1,04 – 4,45. Nhóm có đường huyết từ 7 mmol/l trở lên có nguy cơ bị bệnh VMĐTĐ gấp 3,58 lần so với những người có đường huyết từ 7 mmol/l trở xuống ( $p < 0,05$ ), 95%CI = 2,14-10,21. Không có mối liên quan giữa tình trạng cao huyết áp, rối loạn mỡ máu với bệnh VMĐTĐ. Độ nhạy và độ hiệu của phần mềm Cybersight AI trong chẩn đoán bệnh VMĐTĐ bất kì, bệnh VMĐTĐ tiền tăng sinh, bệnh VMĐTĐ tăng sinh, bệnh VMĐTĐ cần chuyển tuyến lần lượt là 92,9% và 87,5%, 80,3% và 88,5%, 94,1% và 92%, 95,1% và 82%. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AI trong chẩn đoán vi phình mạch, xuất huyết vồng mạc, xuất tiết cứng lần lượt là 99% và 81,3%, 88,6% và 81,2%, 96,3% và 83,8%. **Kết luận:** Tỷ lệ có bệnh vồng mạc đái tháo đường 68,6%. Có mối liên quan giữa thời gian phát hiện đái tháo đường, tình trạng kiểm soát đường huyết với bệnh VMĐTĐ. Phần mềm Cybersight AI có chính xác cao trong chẩn đoán bệnh VMĐTĐ với độ đặc hiệu, độ nhạy đều trên 80%.

**Từ khóa:** Vồng mạc đái tháo đường, đái tháo đường, trí tuệ nhân tạo (AI).

### SUMMARY

#### EVALUATING DIABETIC RETINOPATHY RETINAL FUNDUS IMAGES AT NATIONAL

<sup>1</sup>Bệnh viện Mắt Trung ương

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Hồng Thắm

Email: thamhongo@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.2.2024

Ngày duyệt bài: 7.3.2024