

# Đặc điểm kiểu gen của đa hình *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G ở phụ nữ sảy thai liên tiếp

Trần Ngọc Thảo My<sup>1</sup>, Triệu Tiến Sang<sup>2\*</sup>, Nguyễn Ngọc Nhất<sup>2</sup>, Trần Văn Tuấn<sup>3</sup>  
Nguyễn Thanh Tùng<sup>2</sup>, Nguyễn Minh Phương<sup>2</sup>, Trịnh Thế Sơn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Khoa học và Kỹ thuật, Đại học Sorbonne, Paris, Pháp

<sup>2</sup>Học viện Quân y, 160 Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y, 222 Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 30/9/2021; ngày chuyển phản biện 4/9/2021; ngày nhận phản biện 26/10/2021; ngày chấp nhận đăng 29/10/2021

## Tóm tắt:

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá mối liên quan giữa các kiểu gen của đa hình đơn nucleotide *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G với sảy thai liên tiếp. Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp bệnh - chứng trên nhóm bệnh gồm những phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân ( $n=92$ ) và nhóm chứng là những phụ nữ thai sản khỏe mạnh ( $n=92$ ). Kết quả cho thấy, số alen đột biến, kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp tử bệnh của đa hình *MTHFR* C677T ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p<0,05$ ), người mang những kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp tử đột biến có nguy cơ sảy thai liên tiếp cao hơn 2,5 lần (OR 2,5, 95% CI, 1,27-4,94,  $p=0,0041$ ) và 4,57 lần (OR 4,57, 95% CI, 1,05-27,41,  $p=0,0190$ ) so với không mang đột biến. Ngoài ra, nhận thấy sự tăng lên có ý nghĩa thống kê về số alen đột biến của đa hình *MTR* A2756G ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ( $p<0,05$ ). Tuy nhiên, cả 3 đa hình *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G đều không có sự khác biệt về kiểu gen giữa nhóm bệnh với nhóm chứng và không làm tăng nguy cơ sảy thai liên tiếp ( $p>0,05$ ). Điều này cho thấy, đa hình *MTHFR* C677T là yếu tố nguy cơ gây sảy thai liên tiếp ở những phụ nữ tham gia nghiên cứu. Đối với những đa hình *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G cần mở rộng quy mô nghiên cứu để tiếp tục đánh giá nguy cơ gây bệnh.

**Từ khóa:** homocysteine, *MTHFR* A1298C, *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G, sảy thai liên tiếp.

**Chỉ số phân loại:** 3.1

## 1. Đặt vấn đề

Hiện nay, tỷ lệ phụ nữ bị sảy thai liên tiếp ngày càng tăng, trong đó ước tính cứ khoảng 100 phụ nữ mang thai thì có 15 trường hợp bị sảy thai. Con số này còn có thể cao hơn trong thực tế rất nhiều, bởi nhiều trường hợp phụ nữ bị sảy thai trùng vào thời điểm có kinh nguyệt nên hiện tượng này chưa được nhận biết rõ ràng. Theo Hiệp hội Y học sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) và Bộ Y tế Việt Nam, “sảy thai liên tiếp” được định nghĩa là hiện tượng mất thai tự nhiên trước 22 tuần, xảy ra liên tiếp từ 2 lần trở lên. Nếu không được can thiệp từ sớm và tìm hiểu rõ về nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp, một số nghiên cứu cho rằng, sau 2-3 lần sảy thai, hiện tượng này có nguy cơ lặp lại ở lần mang thai tiếp theo với tỷ lệ lên đến 33%. Vì vậy, người phụ nữ trong trường hợp này nên nhận được sự chăm sóc y tế phù hợp để được hỗ trợ và theo dõi trong suốt thai kỳ [1-3].

Nguyên nhân chính gây ra sảy thai liên tiếp rất đa dạng, chúng có thể phụ thuộc vào một hoặc nhiều yếu tố như độ tuổi mang thai của người mẹ, đặc điểm giải phẫu, miễn dịch, nhiễm khuẩn và kể cả các đặc điểm về mặt di truyền. Mặc dù vậy, hơn 50% trường hợp sảy thai là chưa thể xác định rõ nguyên nhân, điều này khiến cho quá trình nghiên cứu về sảy thai liên tiếp còn gặp nhiều khó khăn. Tuy nhiên, nồng độ homocysteine trong cơ thể người mẹ đã được chứng minh có mối liên quan mật thiết tới sảy thai liên tiếp, đặc biệt là một số đa hình đơn nucleotide liên quan tới những gen mã hóa cho các enzyme

điều hòa quá trình chuyển hóa homocysteine như *MTHFR*, *MTR* và *MTRR* [4]. Cụ thể, 2 đa hình *MTHFR* C677T (rs1801133) và *MTHFR* A1298C (rs1801131) có thể gây giảm hoạt tính enzyme methylenetetrahydrofolate reductase tham gia vào chu trình folate cung cấp gốc methyl cho homocysteine thành methionine. Trong khi đó, 2 đa hình *MTR* A2756G (rs1805087) và *MTRR* A66G (rs1801394) lần lượt ảnh hưởng đến các enzyme methionine synthase và methionine synthase reductase điều hòa quá trình tái methyl hóa homocysteine. Chính vì vậy, một số nghiên cứu đã tập trung vào ảnh hưởng đồng thời của cả 4 đa hình *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G để làm sáng tỏ hơn mối liên hệ giữa chúng và hiện tượng sảy thai chưa rõ nguyên nhân [5]. Tuy nhiên, mối liên quan của những đa hình này với sảy thai liên tiếp là một chủ đề còn gây nhiều tranh luận bởi các nhà khoa học chưa thể đưa ra một kết quả đồng nhất, một phần có thể lý giải là do khác biệt về mặt đối tượng tham gia nghiên cứu.

Hơn nữa, ở Việt Nam chưa có nhiều đề tài tập trung vào tìm hiểu mối liên quan giữa những đa hình đơn nucleotide này với hiện tượng sảy thai liên tiếp nên việc tiếp cận và đưa ra liệu trình chữa trị cho bệnh nhân vẫn còn nhiều hạn chế. Với lý do đó, chúng tôi tiến hành đánh giá mối liên quan giữa 4 đa hình *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G và sảy thai liên tiếp với mong muốn đưa ra một kết luận có ý nghĩa cho nghiên cứu và điều trị trong lâm sàng.

\*Tác giả liên hệ: Email: trieusangk83@yahoo.com.vn

# Genotype characteristic of *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G polymorphisms in recurrent pregnancy loss

Ngoc Thao My Tran<sup>1</sup>, Tien Sang Trieu<sup>2\*</sup>, Ngoc Nhat Nguyen<sup>2</sup>,  
Van Tuan Tran<sup>3</sup>, Thanh Tung Nguyen<sup>2</sup>,  
Minh Phuong Nguyen<sup>2</sup>, The Son Trinh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sorbonne University, Paris, France

<sup>2</sup>Tielnam Military Medical University,

160 Phung Hung Street, Phuc La Ward, Ha Dong District, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>Military Institute of Clinical Embryology and Histology,

222 Phung Hung Street, Phuc La Ward, Ha Dong District, Hanoi, Vietnam

Received 30 September 2021; revised 26 October 2021; accepted 29 October 2021

## Abstract:

This research aimed to investigate the correlation between genotype of single nucleotide polymorphisms *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G and recurrent pregnancy loss (RPL). A case-control study was performed on 92 women suffering from URPL and 92 women who had a normal history of pregnancy. Regarding *MTHFR* C677T, the average numbers of alleles, heterozygous genotypes, and mutant homozygous genotypes were significantly higher in the group with RPL ( $p < 0.05$ ), women with these genotypes had a greater incidence of having recurrent pregnancy losses 2.5 fold (OR 2.5, 95% CI, 1.27-4.94,  $p = 0.0041$ ), and 4.57 fold (OR 4.57, 95% CI, 1.05-27.41,  $p = 0.0190$ ), separately. Otherwise, the cases were also significantly higher in *MTR* A2756G mutant allele versus the controls ( $p < 0.05$ ). However, in terms of the *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G polymorphisms, the obtained results were similar and they were not risks factor of recurrent pregnancy loss ( $p > 0.05$ ). The polymorphism *MTHFR* C677T is a risk factor for the RPL in the participants. Regarding the *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, and *MTRR* A66G polymorphisms, more research has to be done to further analyse their correlation.

**Keywords:** homocysteine, *MTHFR* A1298C, *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G, recurrent pregnancy loss.

**Classification number:** 3.1

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

184 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được tuyển chọn vào nghiên cứu trong thời gian từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2021 đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** tuổi 18-35, nhóm bệnh gồm những bệnh nhân sảy thai liên tiếp từ 2 lần trở lên; nhóm chứng gồm những phụ nữ đã có ít nhất 1 con và không có tiền sử sảy thai.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** bất thường nhiễm sắc thể, dị dạng tử cung, nhiễm trùng, bất thường trên xét nghiệm nội tiết tố, hội chứng kháng phospholipid, bệnh lý thai kỳ (đái tháo đường, tăng huyết áp), nghiện rượu và/hoặc thuốc lá.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu bệnh - chứng.

**Mẫu nghiên cứu:** chọn mẫu ngẫu nhiên đơn.

**Các biến số, chỉ số trong nghiên cứu:** đặc điểm cơ bản của đối tượng nghiên cứu (tuổi, chiều cao, cân nặng, BMI), tần số các alen đột biến và phân bố kiểu gen của mỗi loại đa hình *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G.

**Tách chiết ADN:** ADN tổng số được tách chiết từ máu tĩnh mạch theo quy trình sử dụng bộ kit G-spin™ Total DNA Extraction Kit (iNtRON Biotechnology, Hàn Quốc). Sau tách, ADN sẽ được kiểm tra chất lượng bằng máy đo OD SpectraMax Quickdrop, nếu đảm bảo yêu cầu sẽ được lưu trữ và bảo quản ở nhiệt độ -20°C.

**Phát hiện, phân tích đa hình gen:** khuếch đại đoạn gen đích bằng phản ứng realtime-PCR sử dụng bộ kit Folate Metabolism Real-Time PCR Genotyping Kit (DNA-Technology) có thể tích như sau: 10 µl PCR-Buffer, 0,5 µl Tag-AT-Polymerase, 20 µl PCR-Mix (mỗi PCR-Mix tương ứng với một đột biến đa hình), 20 µl Mineral oil và 5 µl ADN mẫu. Phản ứng khuếch đại và phát hiện đột biến đa hình được thực hiện trong hệ thống máy luân nhiệt và tính thời gian thực DTprime 5M1-DNA Technology, với chu trình nhiệt đã được cài đặt sẵn.

**Phân tích thống kê:** số liệu được thu thập, mã hóa bằng phần mềm Epidata 3.1 và được phân tích bằng phần mềm STATA 16.0. Kết quả được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn, tỷ suất chênh OR. Student's t test và Chi-square test được sử dụng trong nghiên cứu này với độ tin cậy 95%, giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

## 3. Kết quả nghiên cứu

### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của những phụ nữ sảy thai liên tiếp là  $29,58 \pm 2,91$ , khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm khỏe mạnh không có tiền sử sảy thai là  $30,69 \pm 2,44$  ( $p = 0,0052$ ). Trong nhóm sảy thai liên tiếp, bệnh nhân trẻ nhất là 22 tuổi (1/92) và độ tuổi hay gặp nhất là 28 (13/92). Ngoài ra, các đặc điểm cơ bản ở nhóm bệnh và chứng lần lượt là cân nặng ( $51,11 \pm 3,75$  và  $54,38 \pm 4,50$

kg), chiều cao ( $1,59 \pm 0,04$  và  $1,60 \pm 0,05$  m), BMI ( $20,24 \pm 1,39$  và  $21,15 \pm 1,43$  kg/m<sup>2</sup>). Nhìn chung, về mặt kết quả nhận thấy, các đặc điểm cơ bản của đối tượng tham gia nghiên cứu đều có giá trị nằm trong giới hạn bình thường.

### 3.2. Số alen đột biến trung bình trên mỗi bệnh nhân

**Bảng 1. Số alen đột biến trung bình ở bệnh nhân của mỗi nhóm.**

|                     | Nhóm bệnh (n=92) | Nhóm chứng (n=92) | Giá trị p |
|---------------------|------------------|-------------------|-----------|
| <i>MTHFR</i> C677T  | $0,64 \pm 0,66$  | $0,34 \pm 0,54$   | 0,0004    |
| <i>MTHFR</i> A1298C | $0,61 \pm 0,66$  | $0,55 \pm 0,64$   | 0,2854    |
| <i>MTR</i> A2756G   | $0,45 \pm 0,59$  | $0,27 \pm 0,47$   | 0,0150    |
| <i>MTRR</i> A66G    | $0,66 \pm 0,72$  | $0,57 \pm 0,44$   | 0,1918    |

Kết quả bảng 1 cho thấy, bệnh nhân sảy thai liên tiếp trung bình mang nhiều alen đột biến của đa hình *MTHFR* C677T hơn có ý nghĩa thống kê so với những phụ nữ không có tiền sử sảy thai trong nhóm chứng ( $0,64 \pm 0,66$  và  $0,34 \pm 0,54$ ,  $p=0,0004$ ). Tương tự, bệnh nhân nhóm bệnh trung bình mang  $0,45 \pm 0,59$  alen G đột biến của đa hình *MTR* A2756G, nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $0,27 \pm 0,47$  ( $p=0,015$ ). Ngược lại, không có sự khác biệt về số alen đột biến của đa hình *MTHFR* A1298C và *MTRR* A66G trung bình trên mỗi bệnh nhân thuộc nhóm sảy thai liên tiếp với nhóm đối chứng ( $p>0,05$ ).

### 3.3. Đa hình gen *MTHFR*

**Bảng 2. Phân bố các kiểu gen của đa hình gen *MTHFR*.**

|                            | Nhóm bệnh (n=92) | Nhóm chứng (n=92) | OR (95% CI)       | Giá trị p |
|----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| <b><i>MTHFR</i> C677T</b>  |                  |                   |                   |           |
| CC                         | 42 (45,65%)      | 64 (69,57%)       | 1                 |           |
| CT                         | 41 (44,57%)      | 25 (27,17%)       | 2,50 (1,27-4,94)  | 0,0041    |
| TT                         | 9 (9,78%)        | 3 (3,26%)         | 4,57 (1,05-27,41) | 0,0190    |
| TT + CT                    | 50 (54,35%)      | 28 (30,43%)       | 2,72 (1,42-5,22)  | 0,0010    |
| CT + CC                    | 83 (90,22%)      | 89 (96,74%)       | 0,31 (0,05-1,31)  | 0,0732    |
| <b><i>MTHFR</i> A1298C</b> |                  |                   |                   |           |
| AA                         | 45 (48,91%)      | 48 (52,17%)       | 1                 |           |
| AC                         | 38 (41,30%)      | 37 (40,22%)       | 1,09 (0,57-2,11)  | 0,7689    |
| CC                         | 9 (9,78%)        | 7 (7,61%)         | 1,37 (0,41-4,71)  | 0,5612    |
| CC + AC                    | 47 (51,09%)      | 44 (47,83%)       | 1,14 (0,61-2,12)  | 0,6582    |
| AC + AA                    | 83 (90,22%)      | 85 (92,39%)       | 0,76 (0,23-2,42)  | 0,6008    |

Kết quả bảng 2 cho thấy, đa hình *MTHFR* C677T có 3 kiểu gen theo thứ tự từ phổ biến đến ít phổ biến là đồng hợp bình thường (677CC), dị hợp tử đột biến (677CT) và đồng hợp tử đột biến (677TT). Kiểu gen dị hợp ở nhóm bệnh nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, đồng thời nhận thấy người mang gen dị hợp có nguy cơ sảy thai liên tiếp cao hơn 2,5 lần so với bình thường (OR 2,5, 95% CI, 1,27-4,94,  $p=0,0041$ ); tương tự kiểu gen đồng hợp đột biến làm tăng nguy cơ sảy thai liên tiếp 4,57 lần (OR 4,57, 95% CI, 1,05-27,41,  $p=0,019$ ). Những người mang alen đột biến (TT + CT) ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê và làm nguy cơ sảy thai liên tiếp tăng 2,72 lần so với đồng hợp bình thường (OR 2,72, 95% CI, 1,42-5,22,  $p=0,001$ ). Cũng nhận thấy, những phụ nữ có ít nhất 1 alen bình thường (CT + CC) có nguy cơ sảy thai liên

tiếp thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với những người mang đột biến đồng hợp tử (OR 0,31, 95% CI, 0,05-1,31,  $p=0,0732$ ).

Đối với đa hình *MTHFR* A1298C, không có sự khác biệt về kiểu gen giữa 2 nhóm ( $p>0,05$ ). Đồng thời, trong nghiên cứu của chúng tôi không nhận thấy sự liên quan giữa các kiểu gen của đa hình *MTHFR* A1298C với sảy thai liên tiếp ở nhóm phụ nữ tham gia nghiên cứu.

### 3.4. Đa hình gen *MTR* và *MTRR*

**Bảng 3. Phân bố các kiểu gen của đa hình gen *MTR* và *MTRR*.**

|                          | Nhóm bệnh (n=92) | Nhóm chứng (n=92) | OR (95% CI)       | Giá trị p |
|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| <b><i>MTR</i> A2756G</b> |                  |                   |                   |           |
| AA                       | 56 (60,87%)      | 68 (73,91%)       | 1                 |           |
| AG                       | 31 (33,70%)      | 23 (25,00%)       | 1,64 (0,82-3,29)  | 0,1329    |
| GG                       | 5 (5,43%)        | 1 (1,09%)         | 6,07 (0,64-291,2) | 0,0673    |
| GG + AG                  | 36 (39,13%)      | 24 (26,09%)       | 1,82 (0,93-3,58)  | 0,0591    |
| AG + AA                  | 87 (94,57%)      | 91 (98,91%)       | 0,19 (0,00-1,77)  | 0,0969    |
| <b><i>MTRR</i> A66G</b>  |                  |                   |                   |           |
| AA                       | 45 (48,91%)      | 49 (53,26%)       | 1                 |           |
| AG                       | 34 (36,96%)      | 36 (39,13%)       | 1,03 (0,53-2,00)  | 0,9249    |
| GG                       | 13 (14,13%)      | 7 (7,61%)         | 2,02 (0,67-6,51)  | 0,1641    |
| GG + AG                  | 47 (51,09%)      | 43 (46,74%)       | 1,19 (0,64-2,21)  | 0,5553    |
| AG + AA                  | 79 (85,87%)      | 85 (92,39%)       | 0,50 (0,16-1,44)  | 0,1553    |

Kết quả bảng 3 cho thấy phân bố các kiểu gen của đa hình *MTR* và *MTRR*. Nhìn chung kiểu gen đồng hợp bình thường vẫn chiếm đa số, không có sự khác biệt về kiểu gen tương ứng giữa nhóm sảy thai liên tiếp và phụ nữ không có tiền sử sảy thai ( $p>0,05$ ). Đồng thời, trong nghiên cứu của chúng tôi không nhận thấy sự liên quan giữa các kiểu gen của đa hình *MTR* A2756G và *MTRR* A66G với sảy thai liên tiếp.

## 4. Bàn luận

Theo Hiệp hội Y học sinh sản Hoa Kỳ và Bộ Y tế Việt Nam, sảy thai được định nghĩa là hiện tượng thai chết tự nhiên và bị tống ra khỏi buồng tử cung trước khi có thể sống được, tính từ khi thụ thai cho đến 22 tuần tuổi [1, 3]. Định nghĩa này bao gồm cả những trường hợp mất thai sau khi thụ thai tự nhiên và điều trị hỗ trợ sinh sản (ngoại trừ thai ngoài tử cung và sự thất bại làm tổ trong chửa ngoài). Sảy thai liên tiếp được định nghĩa là tình trạng mất từ hai thai liên tiếp trở lên, một số nghiên cứu cho rằng, sau 2-3 lần sảy thai, hiện tượng này có nguy cơ lặp lại ở lần mang thai tiếp theo với tỷ lệ lên đến 33%. Rất khó ước tính chính xác tỷ lệ hiện mắc sảy thai liên tiếp nhưng hầu hết các nghiên cứu báo cáo rằng, tình trạng này ảnh hưởng đến 1-5% phụ nữ. Những bệnh nhân sảy thai liên tiếp đã trải qua chấn thương tâm lý và có nguy cơ mắc phải một loạt các rối loạn tâm lý và tâm thần như lo âu, trầm cảm, rối loạn căng thẳng sau chấn thương và rối loạn ám ảnh cưỡng chế [6]. Hơn 2 thập kỷ trở lại đây, yếu tố đông máu di truyền được cho là nguy cơ của huyết khối mạch máu, đồng thời chúng có thể cũng liên quan tới 40-50% bệnh nhân sảy thai

liên tiếp [7]. Trong đó, đa hình đơn nucleotide xảy ra trên các gen mã hóa enzyme chuyển hóa homocysteine nhận được nhiều sự quan tâm.

*MTHFR* là một trong những enzyme chính trong quá trình chuyển hóa axit folic xúc tác phản ứng một chiều 5, 10-methylenetetrahydrofolate thành 5-methylenetetrahydrofolate cung cấp cơ chất cho phản ứng chuyển homocysteine thành methionine. Sự thay đổi C thành T ở nucleotide 677 và A thành C ở nucleotide 1298 trong gen *MTHFR* dẫn đến sự thay đổi trình tự axit amin, lần lượt từ alanin thành valin và glutamin thành alanin. Protein đột biến đã làm giảm hoạt động của enzyme dẫn đến hiện tượng giảm methyl hóa DNA và có thể gây ra sự bất ổn định của hệ gen [8]. Hiện tại, mặc dù nhiều nghiên cứu đã đánh giá mối liên quan giữa đa hình gen *MTHFR* C677T, A1298C và sảy thai liên tiếp, nhưng kết quả vẫn còn gây nhiều tranh luận. Tỷ lệ mang kiểu gen đồng hợp tử thay đổi giữa các khu vực trên thế giới như Tây Ban Nha 25%, người da trắng Bắc Mỹ 10-15%, người Mỹ gốc Phi 6%, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này trong nhóm bệnh và chứng lẫn lộn là 9 và 3%. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, đa hình gen *MTHFR* C677T là nguy cơ của bệnh sảy thai liên tiếp ở phụ nữ Việt Nam, trong đó người mang gen dị hợp 677CT có nguy cơ sảy thai liên tiếp cao hơn 2,5 lần so với bình thường (OR 2,5, 95% CI, 1,27-4,94, p=0,0041) và kiểu gen đồng hợp bệnh 677TT làm tăng nguy cơ sảy thai liên tiếp 4,57 lần (OR 4,57, 95% CI, 1,05-27,41, p=0,0190). Kết quả này phù hợp với các phân tích tổng hợp của A. Ren và cs (2006) [9] đã chỉ ra rằng, *MTHFR* C677T là yếu tố nguy cơ di truyền đối với sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân ở một nhóm phụ nữ Trung Quốc. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Y. Xu và cs (2019) [10], nguy cơ sảy thai liên tiếp ở phụ nữ có kiểu gen TT, CT, hoặc TT+CT không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Điều này có thể là do kích thước mẫu không đủ hoặc các yếu tố khác như lượng axit folic trong thai kỳ.

Mặc dù nhiều nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng, alen *MTHFR* A1298C là một yếu tố nguy cơ đối với sảy thai liên tiếp [11-13], nghiên cứu của chúng tôi không nhận thấy sự liên quan giữa các kiểu gen của đa hình *MTHFR* A1298C với sảy thai liên tiếp ở những phụ nữ tham gia nghiên cứu, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của M. Hohlagschwandtner và cs (2003) [14] và L. Luo và cs (2015) [15]. Theo Y. Yang và cs (2016) [16], đa hình gen *MTHFR* A1298C có liên quan đến sảy thai liên tiếp ở người da trắng nói chung nhưng không liên quan đến người châu Á. Do đó, cần có các nghiên cứu chuyên sâu hơn về mối liên quan giữa *MTHFR* A1298C và sảy thai liên tiếp, đặc biệt trên các đối tượng có nguồn gốc di truyền khác nhau. Trên thế giới nói chung, Việt Nam nói riêng còn ít nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa đa hình *MTR* A2756G và *MTRR* A66G đối với sảy thai liên tiếp, kết quả phân tích trên 184 bệnh nhân cho thấy, các kiểu gen đồng hợp đột biến, dị hợp đột biến của 2 đa hình này đều không phải là nguy cơ gây sảy thai liên tiếp chưa rõ nguyên nhân. Đây là cơ sở góp phần củng cố thêm bằng chứng về mối liên quan của các đa hình gen trên đối với sảy thai liên tiếp chưa rõ nguyên nhân.

#### 4. Kết luận

Đa hình *MTHFR* C677T là yếu tố nguy cơ gây sảy thai liên tiếp chưa rõ nguyên nhân ở những phụ nữ tham gia nghiên cứu. Đối với những đa hình *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G và *MTRR* A66G, nhóm nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa những đa hình này với sảy thai liên tiếp trong số những đối tượng tham gia, vì vậy, cần phải mở rộng quy mô nghiên cứu để tiếp tục đánh giá nguy cơ gây bệnh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013), "Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion", *Fertility and Sterility*, **99**(1), DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
- [2] E. Dimitriadis, E. Menkhorst, S. Saito, et al. (2020), "Recurrent pregnancy loss", *Nature Reviews Disease Primers*, **6**(1), DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z.
- [3] Vietnam Ministry of Health (2015), *Decision No. 315/QĐ-BYT dated January 29, 2015 on Guidelines for Diagnosis and Treatment of Obstetric and Gynecological Diseases* (in Vietnamese).
- [4] W.M. Hague (2003), "Homocysteine and pregnancy", *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **17**(3), pp.459-469, DOI: 10.1016/s1521-6934(03)00009-9.
- [5] W.X. Li, F. Cheng, A.J. Zhang, et al. (2017), "Folate deficiency and gene polymorphisms of *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* elevate the hyperhomocysteinemia risk", *Clin. Lab.*, **63**(3), pp.523-533, DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917.
- [6] R.B. Atik, O.B. Christiansen, J. Elson, et al. (2018), "ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss", *Human Reproduction Open*, **2018**(2), DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [7] H. Neamatzadeh, V. Ramazani, S.M. Kalantar, et al. (2016), "Serum immune reactivity against 02- glycoprotein-I and anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies by ELI-P-complex screening technology in recurrent miscarriage", *Minerva Ginecol.*, **68**(3), pp.243-249.
- [8] A. Ebadifar, V. Ramazani, S.M. Kalantar, et al. (2015), "Maternal supplementary folate intake, methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T and A1298C polymorphisms and the risk of orofacial cleft in Iranian children", *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, **7**(2), pp.80-84.
- [9] A. Ren, J. Wang (2006), "Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: A meta- analysis", *Fertility and Sterility*, **86**(6), pp.1716-1722, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.052.
- [10] Y. Xu, Y. Ban, L. Ran, et al. (2019), "Relationship between unexplained recurrent pregnancy loss and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms", *Fertility and Sterility*, **111**(3), pp.597-603, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.011.
- [11] R.N. Rohini, A. Khanna, R. Singh, et al. (2013), "Association of maternal and fetal *MTHFR* A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: A study of an Indian population and a meta-analysis", *Fertility and Sterility*, **99**(5), pp.1311-1318, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.027.
- [12] S. Klai, N.F. Mrissa, S.E. Housaini, et al. (2011), "Association of *MTHFR* A1298C polymorphism (but not of *MTHFR* C677T) with elevated homocysteine levels and placental vasculopathies", *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **22**(5), pp.374-378, DOI: 10.1097/MBC.0b013e328344f80f.
- [13] N. Mtirou, W. Zammit, L. Ghazouani, et al. (2006), "Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses", *Reproduction*, **131**(2), pp.395-401, DOI: 10.1530/rep.1.00815.
- [14] M. Hohlagschwandtner, G. Unfried, G. Heinze, et al. (2003), "Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage", *Fertility and Sterility*, **79**(5), pp.1141-1148, DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04958-0.
- [15] L. Luo, Y. Chen, L. Wang, et al. (2015), "Polymorphisms of genes involved in the folate metabolic pathway impact the occurrence of unexplained recurrent pregnancy loss", *Reproductive Sciences*, **22**(7), pp.845-851, DOI: 10.1177/1933719114565033.
- [16] Y. Yang, Y. Luo, J. Yuan, et al. (2016), "Association between maternal, fetal and paternal *MTHFR* gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: A comprehensive evaluation", *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **293**(6), pp.1197-1211, DOI: 10.1007/s00404-015-3944-2.