

# NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEINE VÀ FOLATE HUYẾT TƯƠNG Ở PHỤ NỮ CÓ SẴY THAI, THAI CHẾT LƯU TÁI PHÁT

Trịnh Thị Quế<sup>1,2</sup>, ✉, Đoàn Thị Kim Phượng<sup>1</sup>, Phạm Thiện Ngọc<sup>1,2</sup>,

Tạ Thành Văn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa MEDLATEC

*Homocystein (Hcy) trong máu tăng cao làm tổn thương tế bào nội mô, tăng nguy cơ huyết khối, liên quan tới một số bệnh tật như bất thường thai sản. Folate là một acid amin thiết yếu có vai trò trong việc chuyển hóa của Hcy thành Methionine. Nghiên cứu nhằm đánh giá sự thay đổi nồng độ và mối tương quan của Homocysteine và Folate huyết tương ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai, thai chết lưu. Nghiên cứu mô tả cắt ngang gồm 144 đối tượng bao gồm nhóm 97 phụ nữ khỏe mạnh đã từng sinh con và không có tiền sử bất thường thai sản tuổi từ 18 - 45. Nhóm bệnh gồm 47 phụ nữ có tiền sử sảy thai hoặc thai chết lưu ít nhất từ 2 lần trở lên ngay từ lần đầu tiên đến khám bệnh. Hai ml máu ở các đối tượng nghiên cứu được đo nồng độ Hcy và folate huyết tương theo phương pháp miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống Architect I2000 của Abbott. Kết quả cho thấy nồng độ Hcy huyết tương ở nhóm chứng là  $7,06 \pm 1,96 \mu\text{mol/L}$ , nhóm bệnh là  $8,05 \pm 1,95$ ,  $p = 0,005$ . Nồng độ folate huyết tương ở nhóm chứng là  $11,62 \pm 3,38 \mu\text{mol/L}$ , nhóm bệnh là  $11,18 \pm 2,79$ ,  $p = 0,444$ . Mối tương quan giữa nồng độ Hcy và Folate ở nhóm chứng là  $r = -0,429$  và mối tương quan đó ở nhóm bệnh là  $r = -0,58$ . Như vậy, nồng độ Hcy ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai, thai chết lưu tái phát tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ folate huyết tương ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai, thai chết lưu tái phát không có sự thay đổi đáng kể so với nhóm chứng. Có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ Homocystein và folate huyết tương ở cả nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai, thai chết lưu và nhóm chứng.*

**Từ khóa:** Homocysteine, Hcy, Folate, sảy thai, thai chết lưu.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Homocysteine (Hcy) là một axit amin có chứa lưu huỳnh được hình thành trong quá trình chuyển hóa methionine (Met) thành cysteine (Cys). Hcy không được tổng hợp từ thức ăn mà nó được tổng hợp từ Met qua một quá trình bao gồm nhiều bước. Hcy có thể được tái chuyển hóa thành Met hoặc chuyển thành Cys với sự hỗ trợ của một số loại vitamin nhóm B.<sup>1</sup> Folate là một vitamin nhóm B tan trong nước, còn được gọi là vitamin B9 hoặc folacin. Folate là một loại acid amin thiết yếu mà cơ thể không

tự tổng hợp được. Folate có vai trò như một coenzyme, là một chất trung gian trong việc cung cấp một đơn vị các bon cho việc tổng hợp các acid nucleic và các acid amin thông qua phản ứng khử metyl hóa Hcy thành Met.<sup>2</sup> Nồng độ Hcy cao có thể gây ra tình trạng viêm, ngưng tập tiểu cầu trong các mạch máu và làm tăng nguy cơ hình thành cục máu đông gây bất thường sinh sản như sảy thai, thai chết lưu,<sup>3,4</sup> hay các khuyết tật ống thần kinh.<sup>5</sup> Trên thế giới cũng đã có nhiều nghiên cứu về việc tăng nồng độ Hcy và giảm nồng độ folate huyết tương gây nên các bất thường thai sản tuy nhiên vẫn còn nhiều yếu tố tranh cãi, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Vì vậy chúng tôi tiến hành: "Nghiên cứu nồng độ homocysteine

Tác giả liên hệ: Trịnh Thị Quế,  
Bệnh viện Đa khoa MEDLATEC  
Email: que.trinhthi@medlatec.com  
Ngày nhận: 19/12/2019  
Ngày được chấp nhận: 14/01/2020

và folate huyết tương ở phụ nữ có tiền sử sẩy thai, thai chết lưu tái phát” với các mục tiêu:

1. Đánh giá sự thay đổi nồng độ homocysteine và folate huyết tương ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sẩy thai, thai chết lưu tái phát.

2. Nhận xét mối tương quan của homocysteine và folate huyết tương trong nhóm bệnh nhân có tiền sử sẩy thai, thai chết lưu tái phát.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

144 người tham gia nghiên cứu, không sử dụng bất kỳ chế phẩm có acid folic trong vòng ít nhất 2 tuần, được lựa chọn theo 2 nhóm:

Nhóm chứng gồm 97 phụ nữ khỏe mạnh đã từng sinh con bình thường ngay lần đầu tiên và không có tiền sử bất thường thai sản trong độ tuổi từ 18 - 45 được đến khám sức khỏe định kỳ tại bệnh viện đa khoa MEDLATEC. Tiêu chuẩn loại trừ được thiết lập theo hướng dẫn của IFCC/C - RIDL (Liên đoàn hóa sinh lâm sàng và y học phòng xét nghiệm),<sup>6</sup> bao gồm: BMI  $\geq$  30, tiêu thụ rượu  $\geq$  70g /ngày, hút thuốc > 20 điếu/ngày, bệnh hệ thống mạn tính, có bệnh cấp tính trong vòng 14 ngày, đang nhiễm virus HBV, HBC hoặc HIV, và đang ở trong năm đầu sau sinh.

Nhóm bệnh: 47 phụ nữ có tiền sử sẩy thai hoặc thai chết lưu từ 2 lần liên tiếp trở lên ngay

được đảm bảo bí mật .

## III. KẾT QUẢ

### 1. Độ tuổi tham gia nghiên cứu:

**Bảng 1. So sánh độ tuổi tham gia nghiên cứu**

Nhóm nghiên cứu	Tuổi trung bình	p (95%)
Nhóm chứng (n = 97)	34,13 $\pm$ 5,47	0,86
Nhóm bệnh (n = 47)	31,51 $\pm$ 5,56	

lần đầu mang thai đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện phụ sản Hà Nội. Tiêu chuẩn loại trừ là: các trường hợp sẩy thai, thai chết lưu do các nguyên nhân đã biết: rối loạn nội tiết, bất thường nhiễm sắc thể bố hoặc mẹ, mẹ mắc hội chứng Antiphospholipid,... Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu đã được giải thích về mục đích ý nghĩa của nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được lấy 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống lithium heparin sau đó được vận chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 2 giờ hoặc tách huyết tương trong vòng 1 giờ, được bảo quản trong nhiệt độ 2 - 8oC và vận chuyển về phòng xét nghiệm trong vòng 6 giờ. Các mẫu máu được đo nồng độ Hcy và folate huyết tương theo phương pháp miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống Architect I2000 của Abbott. Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội ngày 30 tháng 12 năm 2016 với quyết định số 208/HĐĐĐĐHYHN. Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, được thông tin đầy đủ về mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu và có quyền rút lui khi không muốn tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân

Độ tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

## 2. Nồng độ homocysteine và folate trong hai nhóm tuổi

**Bảng 2. So sánh nồng độ Homocysteine theo độ tuổi**

Nhóm nghiên cứu	Tuổi 18 -< 35	≥ 35	p
Hcy (tổng) (μmol/L)	7,2 ± 1,98 (n = 85)	7,32 ± 2,05 (n = 59)	0,755
Hcy (nhóm chứng) (μmol/L)	7,02 ± 1,76 (n = 52)	7,09 ± 2,19 (n = 45)	0,854
Hcy (nhóm bệnh) (μmol/L)	8,06 ± 2,17 (n = 33)	8,03 ± 1,36 (n = 14)	0,966

Không có sự khác biệt nồng độ Hcy được so sánh ở hai nhóm tuổi từ 18 - < 35 tuổi và nhóm tuổi từ 35 - 45, dù là ở nhóm bệnh hay nhóm chứng.

**Bảng 3. So sánh nồng độ folate theo độ tuổi**

Nhóm nghiên cứu	Tuổi 18 -< 35	≥ 35	p
Folate (tổng) (ng/mL)	11,58 ± 3,15 (n = 85)	11,33 ± 3,27 (n = 59)	0,651
Folate (nhóm chứng) (ng/mL)	11,78 ± 3,49 (n = 52)	11,44 ± 3,26 (n = 45)	0,623
Folate (nhóm bệnh) (ng/mL)	11,62 ± 2,54 (n = 33)	10,99 ± 3,41 (n = 14)	0,765

Nồng độ folate huyết tương ở nhóm tuổi sinh sản từ 18 - < 35 tuổi không thay đổi đáng kể so với trong nhóm tuổi từ 35 - 45 ( $p > 0,5$ ) ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng.

## 3. Nồng độ homocysteine và folate trong hai nhóm bệnh và chứng

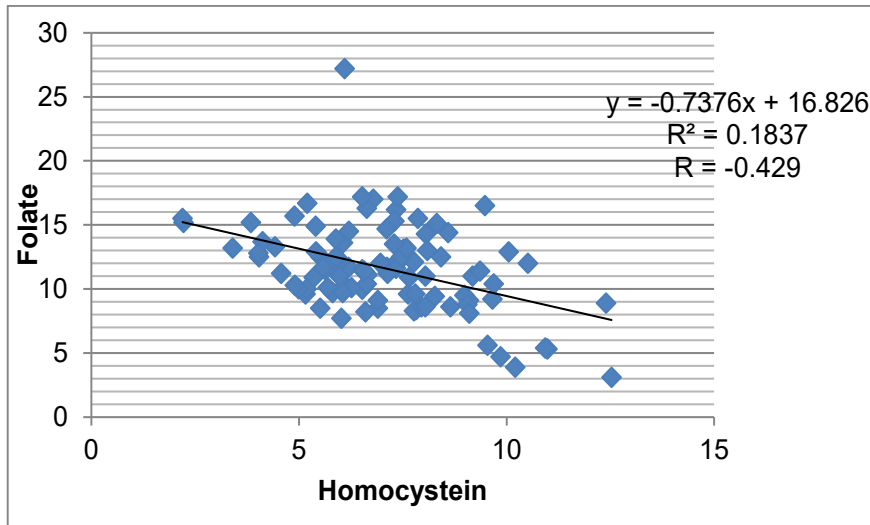
**Bảng 4. So sánh giá trị trung bình nồng độ Hcy và folate ở hai nhóm**

	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	p
Hcy (μmol/L)	7,06 ± 1,96	8,05 ± 1,95	0,005
Folate (ng/mL)	11,62 ± 3,38	11,18 ± 2,79	0,444
Số lượng (n)	97	47	

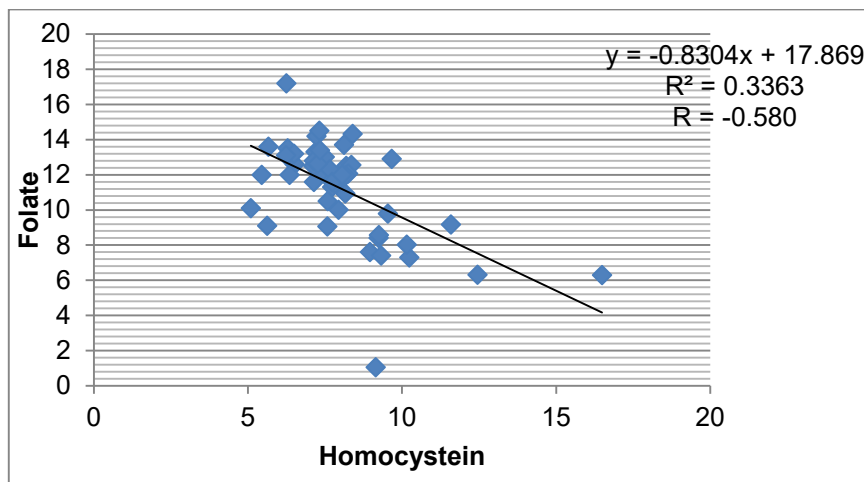
Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Hcy của nhóm phụ nữ có tiền sử sảy thai, thai chết lưu tái phát với nhóm phụ nữ đã sinh con khỏe mạnh bình thường với  $p = 0,005$ . Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa nồng độ folate huyết tương ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

## 4. Mối tương quan giữa nồng độ Homocysteine và folate

Kết quả cho thấy, dù phân tích trong nhóm bệnh hay nhóm chứng, khi nồng độ Hcy tăng thì nồng độ folate giảm và ngược lại. Mối tương quan giữa nồng độ Hcy và folate ở nhóm chứng là  $r = -0,429$  và nhóm bệnh là  $r = -0,58$  (Hình 1, 2).



Hình 1. Đánh giá tương quan giữa Hcy và Folate ở nhóm chứng



Hình 2. Đánh giá tương quan giữa Hcy và Folate ở nhóm bệnh

#### IV. BÀN LUẬN

Tầm quan trọng của folate đối với thai phụ được Bryan Hibbard mô tả từ năm 1964 và sau đó là một loạt các nghiên cứu của ông chứng minh thiếu folate trong quá trình mang thai gây nên mất thai tự nhiên, sinh non, dị tật bẩm sinh... và cần phải can thiệp bằng bổ sung acid folic.<sup>7</sup> Nồng độ Hcy tăng cao được cho là có liên quan đến nồng độ folate thấp trong các nghiên

cứu của Ray JG (1999),<sup>8</sup> sau đó các nghiên cứu chỉ ra nồng độ Hcy huyết tương cao có thể gây ra các biến chứng thai kỳ kể cả khi nồng độ folate không thấp cho thấy việc tác dụng trực tiếp của Hcy lên sự phát triển của thai nhi.<sup>9</sup>

Độ tuổi tham gia nghiên cứu của chúng tôi là tương đương giữa nhóm chứng và nhóm bệnh với  $p = 0,86$ , điều này cho thấy sự khách quan

khi so sánh sự khác biệt các chỉ số sinh hóa trong hai nhóm nghiên cứu này. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ Hcy và folate có thay đổi theo giới tính, lứa tuổi, hoặc do ảnh hưởng của kiểu gen MTHFR. Ở người lớn, tuổi càng cao, chuyển hóa trong cơ thể có xu hướng thay đổi chủ yếu từ tổng hợp sang thoái hóa nên các sản phẩm chuyển hóa nội sinh như folate và Hcy thay đổi nồng độ đáng kể. Ngoài ra chuyển hóa của Hcy còn phụ thuộc và các chất xúc tác là các vitamin nhóm B. Ở người cao tuổi, khả năng hấp thu các vitamin tại ruột non bị giảm vì vậy quá trình chuyển hóa của Hcy cũng bị giảm gây nên tình trạng tăng nồng độ Hcy ở người cao tuổi, đặc biệt là tuổi trên 60.<sup>10</sup> Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các ngưỡng tuổi phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, đặc biệt nhóm phụ nữ trên 35 - 45 tuổi, là tuổi được cho rằng có nguy cơ cao về các bất thường thai sản, không thấy có sự thay đổi nồng độ Hcy hoặc folate so với nhóm tuổi từ 18 - 35.

Nồng độ homocysteine tăng cao trong máu được xem là nguyên nhân gây xơ vữa, hẹp lòng động mạch, gây tắc mạch, huyết khối, tăng hình thành cục máu đông. Việc tăng nguy cơ hình thành huyết khối xảy ra ở vi mạch tiếp nối giữa nhau thai và thành tử cung sẽ gây bất thường thai sản như sảy thai, thai chết lưu. Nghiên cứu của Xiaoyuan Xie(2017),<sup>11</sup> và Doaa M (2018),<sup>12</sup> chỉ ra rằng nồng độ Hcy ở nhóm người có tiền sử mất thai tái phát nhiều lần (nhóm bệnh) cao hơn đáng kể so với nhóm phụ nữ bình thường đã từng sinh con khỏe mạnh (nhóm chứng) với  $p < 0,01$ . Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy có sự tăng đáng kể nồng độ Hcy huyết tương giữa nhóm phụ nữ sảy thai, thai chết lưu tái diễn so với nhóm chứng. Nồng độ folate huyết tương không có sự khác biệt ở hai nhóm với  $p > 0,05$ . Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Kumar và cộng sự năm 2003,<sup>13</sup> về nồng độ folate không thay đổi đáng kể khi được

so sánh ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Folate từ thức ăn vào cơ thể được hấp thu và chuyển hóa thành dạng 5 - methyl THF là dạng folate lưu hành trong máu và có khả năng xuyên màng để vào trong tế bào. Trong tế bào 5 - methyl THF cần được tách nhóm methyl để chuyển từ dạng monoglutamat thành polyglutamat THF giúp giữ các folate ở lại trong tế bào nhằm sử dụng cho việc tổng hợp DNA. Nếu không được chuyển thành dạng THF thì 5 - methyl THF lại sẽ xuyên màng tế bào ra ngoài và do đó tế bào không sử dụng được folate. Tại gan, folate có thể được dự trữ với số lượng lớn, đủ nhu cầu trong vòng một năm nên nồng độ folate huyết tương khó thay đổi ở các trạng thái khác nhau của tế bào và cơ thể.<sup>14</sup>

Nồng độ homocystein tăng cao có thể được hạn chế bởi vai trò của folate qua các mối liên quan chuyển hóa. Nồng độ cao folate ảnh hưởng tới sự gắn bền vững với cofactor FAD, ngăn ngừa chứng tăng homocystein. Đó là sự logic khi kết quả nghiên cứu này cho thấy mức độ tương quan nghịch chặt giữa nồng độ Hcy và folate dù được phân tích trong nhóm bệnh hay trong nhóm chứng. Sự tương quan này tương đồng với nghiên cứu của C. Scazzone (2014),<sup>14</sup> với ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,001$  (95% CI,  $-0641$ ,  $-0217$ )). Khi nồng độ Hcy trong máu tăng thì đồng thời nồng độ folate giảm và ngược lại. Điều đó chứng tỏ folate có vai trò quan trọng trong việc chuyển hóa của Hcy chứ không chỉ là một nguy cơ độc lập gây ra các bất thường thai sản.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ homocysteine huyết tương ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai, thai chết lưu tái phát tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm phụ nữ sinh con bình thường, tuy nhiên nồng độ folate huyết tương ở nhóm bệnh không có sự thay đổi đáng kể so với nhóm chứng.

Có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ homocystein và folate huyết tương ở cả nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai, thai chết lưu tái phát và nhóm chứng.

### Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự giúp đỡ của Bộ môn Y Sinh Học - Di truyền, Trường Đại Học Y Hà Nội, Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội và Bệnh Viện Đa Khoa MEDLATEC, nghiên cứu được báo cáo lần đầu tiên và không có xung đột lợi ích với các công trình nghiên cứu khác.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 1999;19:217–246. DOI: 10.1146/annurev.nutr.19.1.217.
- Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000; 130(2): 129 - 132. DOI: 10.1093/jn/130.2.129.
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *NutrMetab (Lond)*. 2017;14:78. DOI: 10.1186/s12986 - 017 - 0233 - z.
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4),519. DOI:10.1016/S0029 - 7844(99)00610 - 9.
- Van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: An Overview. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(4):243 - 270. DOI:10.1177/153537020122600402.
- Oxford Academic. Determining Laboratory Reference Intervals: CLSI Guideline Makes the Task Manageable. *Laboratory Medicine*. 2009;40(2),75 - 76. DOI: 10.1309/LMEHV3HP39QOFJPA.
- Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1295 - 1303. DOI:10.1093/ajcn/71.5.1295s.
- Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre - eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. **Placenta**. 1999;20:519 - 529. DOI: 10.1053/plac.1999.0417.
- Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:459 - 469. DOI: 10.1016/s1521 - 6934(03)00009 - 9.
- Strassburg A, Krems C, Lührmann PM, Hartmann B, Berthold MN. Effect of Age on Plasma Homocysteine Concentrations in Young and Elderly Subjects Considering Serum Vitamin Concentrations and Different Lifestyle Factors. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2004;74(2):129–136. DOI: 10.1024/0300 - 9831.74.2.129.
- Xiaoyuan Xie, Ying Zhang, Li Xin, Junhong Leng, Yanqiang Lu, Yan Xue. Relationship of folate metabolism related enzymes MTHFR and MTRR gene polymorphisms with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(3):3746 - 3752. eSearchgate.net/publication/316213832\_Relationship\_of\_folate\_metabolism\_related\_enzymes\_MTHFR\_and\_MTRR\_gene\_polymorphisms\_with\_unexplained\_recurrent\_spontaneous\_abortion. Published January 2017, Accessed September 2019.
- Doaa M Abd - Ellatef, Gehad A Beteh, Manal M Hasan, Manal A Eid. The Relation between Serum Homocystiene Level and Recurrent Abortion in Egyptian Women. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*.

2018;70(5):731 - 735. DOI: 10.12816/0043975.

13. Kumar KS, Govindaiah V, Naushad SE, Devi RR, Jyothy A. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol.* 2003;23(1):55 - 58. DOI:10.1080/01

44361021000043263.

14. Scazzone C, BonoA, Tornese F, et al. Correlation between Low Folate Levels and Hyperhomocysteinemia, but not with Vitamin B12 in Hypertensive Patients. *Association of Clinical Scientis.* 2014;44:286 - 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117099#>. Published August 2014, Accessed September 2019.

## Summary

### RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA CONCENTRATION OF HOMOCYSTEINE AND FOLATE IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Hyperhomocysteinemia has been shown to be harmful to endothelial cells, to increase thrombus formation which is associated with cardiovascular disease risk, early pregnancy loss or neural tube defects. Folate is an essential amino acid that plays a role in the conversion of Hcy to Methionine. This study was conducted to evaluate changes in concentration and correlation of plasma homocysteine and folate in women with a history of recurrent miscarriage and stillbirth. The study was composed of 144 subjects, aged from 18 - 45, including 97 healthy women who have given birth with no history of reproductive abnormality and 47 women with a history of recurrent fetal loss at least twice. plasma Hcy and folate concentrations were measured by fluorescence immunization method on Abbott Architect I2000 system. The results showed that the plasma Hcy concentration in the control and study group were  $7.06 \pm 1.96 \mu\text{mol/L}$  and  $8.05 \pm 1.95$ ,  $p = 0.005$ , respectively. The plasma folate concentration in the control group and study group were  $11,62 \pm 3.38\mu\text{mol/L}$  and  $11.18 \pm 2.79$ ,  $p = 0.444$ , respectively. The plasma concentration of Hcy increases in parallel with folate level decreases in both control and study groups,  $r = -0.429$  and  $r = -0.58$ , respectively. The plasma homocysteine concentration in women with a history of recurrent fetal loss was statistically elevated comparing to that in the control group. There was no significant difference in plasma folate levels between the healthy women and women with pregnancy loss. There was a moderately inverse correlation between plasma homocysteine and folate levels in both groups.

**Keywords:** Homocysteine, Hcy, Folate, miscarriage.