

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Huyết khối tĩnh mạch là một bệnh đông máu xảy ra trong lòng tĩnh mạch, thường ở tĩnh mạch bắp chân trước tiên, từ đó lan ra và gây ra huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi. Trong cơ thể người bình thường, máu lưu hành ở trạng thái thể dịch nhờ sự cân bằng giữa hệ thống hoạt hóa và ức chế đông máu. Hệ thống ức chế đông máu bao gồm các chất ức chế hoạt hoá tiểu cầu, các chất ức chế hoạt hoá đông máu và hệ thống tiêu sợi huyết. Cơ thể luôn giữ được cân bằng này nhờ một hệ thống kiểm soát các phản ứng đông máu.

Tình trạng tăng đông máu xảy ra khi cân bằng này bị phá vỡ do tăng hoạt hoá đông máu hoặc do giảm ức chế đông máu, tiêu sợi huyết dẫn đến huyết khối. Tình trạng tăng đông máu được chia làm hai nhóm: tăng đông tiên phát và tăng đông thứ phát. Tăng đông tiên phát thường gây nên bởi những bất thường về số lượng hoặc chất lượng các yếu tố tham gia vào quá trình ức chế đông máu. Những bất thường này hầu hết do đột biến gen gây ra, thường gặp ở người trẻ tuổi, tái phát nhiều lần, tồn tại suốt đời, có tính chất gia đình và chủ yếu gây ra huyết khối tĩnh mạch. Tăng đông thứ phát gây nên bởi một nhóm các yếu tố mắc phải, cơ chế phức tạp do nhiều yếu tố tham gia như tiểu cầu, thành mạch, yếu tố đông máu và tiêu sợi huyết.

Năm 1990, Heijboer và cộng sự đã chứng minh giảm hoạt tính một số yếu tố kháng đông sinh lý như Protein S (PS), Protein C (PC) và antithrombin III (ATIII) là nguyên nhân tăng đông di truyền gây ra huyết khối tĩnh mạch (HKTMS). Năm 1995, Koster báo cáo tăng hoạt tính yếu tố VIII là yếu tố nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch. Đến năm 2000, van Hycama Vlieg và Meijers xác định tăng hoạt tính yếu tố IX, tăng hoạt tính yếu tố XI cũng là yếu tố nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch. Năm 2005, Lisman và cộng sự đã báo cáo giảm tiêu sợi huyết là yếu tố nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch.

Tại Việt Nam, hiện nay chưa có nghiên cứu đầy đủ về mối liên quan giữa các yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết trên bệnh nhân HKTMS. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu:

- *Nghiên cứu đặc điểm một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết trên bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu.*
- *Tìm hiểu nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu của sự thay đổi hoạt tính một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết.*

2. Tính cấp thiết của đề tài

Tăng hoạt hoá các yếu tố đông máu, giảm hoạt tính chất kháng đông sinh lý và suy giảm hệ thống tiêu sợi huyết có nguy cơ gây HKTMS. Vì vậy cần phải có nghiên cứu về thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết trên bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu nhằm giúp Bác sĩ phát hiện sớm và có kế hoạch điều trị sớm huyết khối tĩnh mạch.

3. Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp mới của đề tài

Đề tài nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính một số yếu tố đông máu, kháng tiêu sợi huyết và có giảm hoạt tính yếu tố kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết. Đồng thời, xác định được giá trị điểm cắt của một số yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trên bệnh nhân HKTMS.

Nghiên cứu đã cho thấy nguy cơ HKTMS do tăng hoạt tính một số yếu tố đông máu, kháng tiêu sợi huyết và do giảm hoạt tính yếu tố kháng đông sinh lý và yếu tố tiêu sợi huyết. Hơn nữa, xác định được các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan bệnh HKTMS.

Như vậy, kết quả của nghiên cứu đã góp phần giúp cho Bác sĩ lâm sàng có thái độ cảnh giác nguy cơ HKTMS trên bệnh nhân có sự thay đổi hoạt tính các yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết.

4. Cấu trúc luận án

Luận án được trình bày trong 117 trang, bao gồm: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (35 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (12 trang), kết quả nghiên cứu (35 trang), bàn luận (31 trang), kết luận (1 trang), kiến nghị (1 trang).

Luận án gồm 41 bảng, 10 biểu đồ, 6 sơ đồ và 3 hình. Trong 110 tài liệu tham khảo có 64 tài liệu tiếng Anh, 46 tài liệu tiếng Việt, hầu hết trong 10 năm trở lại đây. Phụ lục gồm các tài liệu, danh sách bệnh nhân, danh sách người nhóm tham chiếu, quy trình, biểu mẫu, ảnh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Huyết khối tĩnh mạch sâu

Huyết khối có thể được định nghĩa là một quá trình bệnh lý do một sự phát động và lan rộng bất hợp lý của phản ứng đông cầm máu của cơ thể dẫn đến hình thành cục máu đông trong lòng mạch máu

1.2. Cơ chế hình thành huyết khối tĩnh mạch

Những yếu tố gây nên huyết khối có thể được phân loại bởi thử nghiệm của Virchow: bất thường thành mạch, bất thường dòng chảy của máu, bất thường các thành phần của máu

Bất thường các thành phần của máu gồm có tăng hoạt hoá các yếu tố đông máu, giảm hoạt tính các kháng đông sinh lý và suy giảm hệ thống tiêu sợi huyết gây huyết khối tĩnh mạch.

1.3. Chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu

Tìm các yếu tố nguy cơ gây bệnh, khám phát hiện các triệu chứng, siêu âm Duplex tĩnh mạch, chụp tĩnh mạch, chụp điện toán cắt lớp (CT: Computed Tomography)/ cộng hưởng từ tĩnh mạch giúp chẩn đoán HKTMS.

1.4. Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu

Một số phương pháp điều trị HKTMS như: điều trị thuốc kháng đông, thuốc tiêu sợi huyết. Hoặc can thiệp dưới da lấy huyết khối, phẫu thuật lấy huyết khối, đặt màng lọc tĩnh mạch chủ dưới.

1.5. Liên quan giữa một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý, tiêu sợi huyết với huyết khối tĩnh mạch sâu

Tăng hoạt tính đông máu của yếu tố VIII trong huyết tương (VIII: C) hiện nay được chấp nhận là một yếu tố nguy cơ độc lập gây huyết khối tĩnh mạch. Theo nghiên cứu của tác giả Van der Linden JK, bệnh nhân có hoạt tính yếu tố IX > 129U/dL có nguy cơ mắc HKTMS gấp 2- 3 lần so với người khỏe mạnh. Trong nghiên cứu của Meijers JC và cộng sự, kết luận rằng hoạt tính yếu tố XI tăng là yếu tố nguy cơ gây HKTMS và có nguy cơ gấp 2 lần so với người bình thường. Tác giả Kamphusen kết luận rằng tăng nồng độ fibrinogen $\geq 5\text{g/L}$ thì nguy cơ HKTMS tăng 4 lần so với người có nồng độ fibrinogen dưới 5 g/ L.

Nghiên cứu tại Tây Ban Nha trên một quần thể 2.132 bệnh nhân không chọn lọc mắc thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối, 12,9% có thiếu các protein chống đông, trong đó gồm có 7,3% giảm PS; 3,2% giảm PC và 0,5% giảm AT III.

Nghiên cứu của tác giả Meltzer, kết quả ghi nhận giảm hoạt tính plasminogen có nguy cơ gây HKTMS là 1,6 lần; tăng hoạt tính PAI-1 là 1,6 lần và tăng α 2- antiplasmin là 1,2 lần.

1.6. Một số kết quả nghiên cứu về huyết khối tĩnh mạch sâu ở Việt nam

Từ năm 2005 đến 2009 đã có một số nghiên cứu về HKTMS như Hà Thị Anh về PS, PC và ATIII trên bệnh nhân nhồi máu não. Trần Thanh Tùng về tỷ lệ các yếu tố tăng đông trên bệnh nhân HKTMS. Huỳnh Văn Ân về tỷ lệ bệnh nhân HKTMS sau 1 tuần nằm viện.

Từ năm 2010 đến năm 2014: Nguyễn Văn Trí, Đặng Vạn Phước nghiên cứu về nguy cơ HKTMS trên bệnh nhân nội khoa cấp tính. Nghiên cứu của Đặng Vạn Phước, Nguyễn Lâm Việt về chẩn đoán HKTMS bằng siêu âm Duplex trên bệnh nhân nội khoa nhập viện. Nghiên cứu của Huỳnh Thị Thanh Trang khảo sát tăng đông trên bệnh nhân HKTMS và thuyên tắc mạch. Nghiên cứu của Đỗ Tiến Dũng về sự thay đổi của chỉ số TSH và chống đông sinh lý ở bệnh nhân có biểu hiện HKTMS / Đa hồng cầu và tăng tiểu cầu tiên phát. Lưu Tuyết Minh nghiên cứu về HKTMS ở sản phụ sau mổ lấy thai.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng trong nghiên cứu này gồm có: nhóm bệnh là 120 bệnh nhân nội trú, trên 15 tuổi, được chẩn đoán xác định HKTMS và nhóm tham chiếu là 154 người trưởng thành khoẻ mạnh hoặc người bệnh không có tiền sử bệnh HKTMS, đến khám tại khoa Khám bệnh- Bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 04/ 2012 đến tháng 04/ 2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Tuổi \geq 15
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định HKTMS bằng một trong ba phương pháp tùy theo vị trí huyết khối tĩnh mạch là: Siêu âm Doppler mạch máu:

chẩn đoán HKTMS chi trên và chi dưới. CT-scanner: chẩn đoán HKTMS cửa và MRI (MRA, MRV): chẩn đoán HKTMS não.

- Chưa dùng thuốc kháng đông trước đó.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không hội đủ các tiêu chuẩn trên.
- Bệnh nhân đã được điều trị kháng đông (kháng vitamin K, heparin). Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm tham chiếu

Gồm có 154 người trưởng thành khoẻ mạnh hoặc người bệnh không có tiền sử bệnh huyết khối tĩnh mạch.

2.2 Vật liệu nghiên cứu

Các xét nghiệm đông cầm máu: mẫu máu xét nghiệm là máu tĩnh mạch, chống đông bằng citrat natri 3,8% với tỷ lệ 9 thể tích máu/ 1 thể tích chống đông.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mô tả và phân tích, có so sánh

2.3.2. Các thông số nghiên cứu

- Các thông số đánh giá thay đổi hoạt tính một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý, tiêu sợi huyết.
- Một số đặc điểm bệnh nhân HKTMS về tuổi, giới tính và vị trí huyết khối tĩnh mạch.
- Mối liên quan giữa thay đổi hoạt tính từng YTDĐM, kháng đông sinh lý và TSH với nguy cơ HKTMS

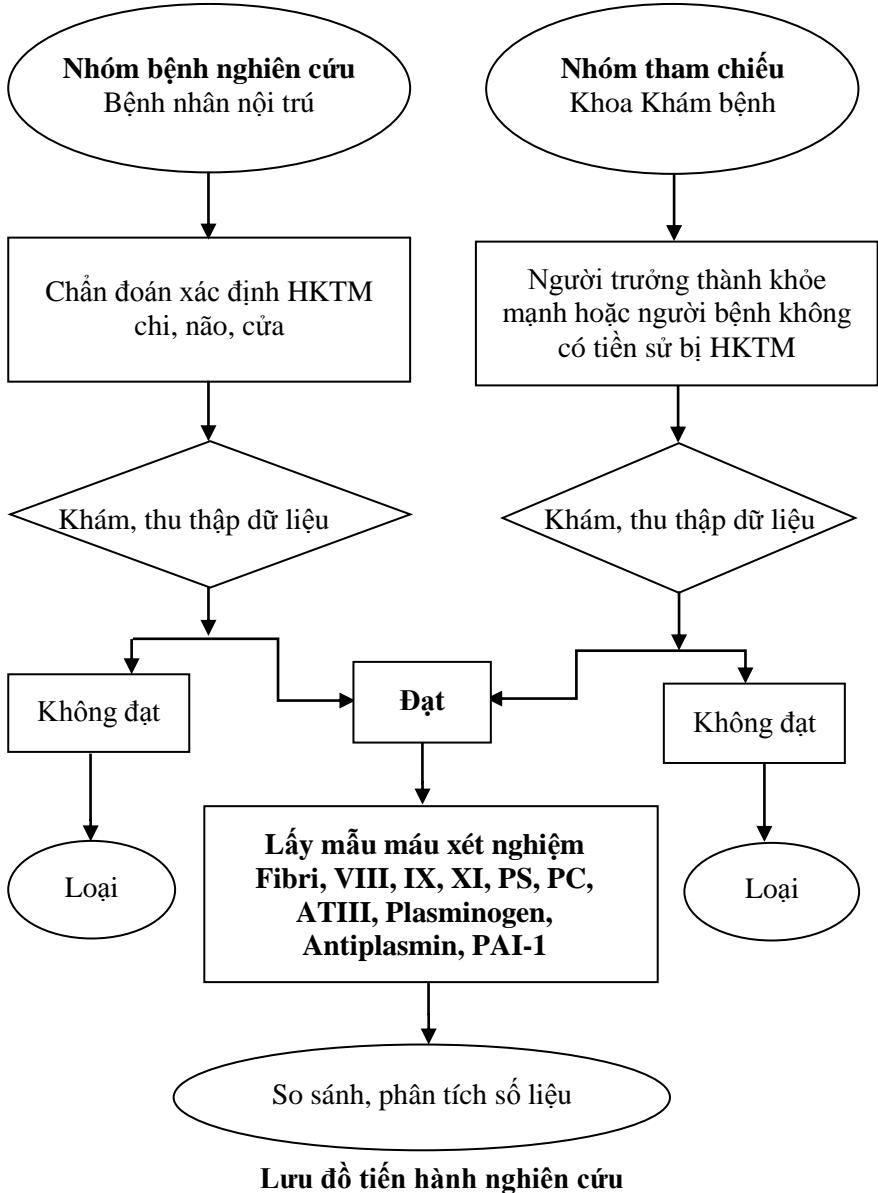
2.3.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu

2.3.3.1. Chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu

Bệnh nhân nhập viện các chuyên khoa tim mạch, thần kinh, khớp, hô hấp, huyết học, thận, tiêu hoá, u gan; có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ bị HKTMS sẽ được tiến hành chẩn đoán xác định bằng phương pháp hình ảnh học tùy theo vị trí huyết khối tĩnh mạch.

Nếu bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng nghi ngờ bị huyết khối tĩnh mạch não/ huyết khối tĩnh mạch chủ bụng sẽ được chụp chụp cộng hưởng từ sọ não/ CT scanner tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Chợ Rẫy.

Nếu bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng nghi ngờ bị huyết khối tĩnh mạch chi dưới (theo thang điểm Well) hoặc chi trên, bệnh nhân sẽ được siêu âm Doppler màu tại Khoa Siêu âm Bệnh viện Chợ Rẫy (xem lưu đồ nghiên cứu).



2.3.2.2. Thời điểm lấy máu xét nghiệm

Ngay sau khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định là có HKTМ bằng phương pháp chẩn đoán hình ảnh học, bệnh nhân sẽ được lấy máu tĩnh mạch ngoại biên trước khi được điều trị thuốc kháng đông. Sau đó, mẫu máu xét nghiệm được chuyển ngay đến phòng xét nghiệm Huyết học, tại đây mẫu máu được tiến hành quay ly tâm 1.000 vòng/phút x 5 phút để tách lấy huyết tương. Mẫu huyết tương được tiến hành xét nghiệm đo các chỉ số nghiên cứu ngay.

2.3.3.3. Các kỹ thuật xét nghiệm chính sử dụng trong nghiên cứu

Các xét nghiệm được thực hiện tại Phòng xét nghiệm Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy theo quy trình chuẩn của Khoa. Các phương tiện, dụng cụ nghiên cứu gồm có:

- Máy ACL-TOP 500 (Ý), hoá chất của hãng Hemos IL (Ý).
 - Định lượng hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI và PS bằng phương pháp đo thời gian đông ở bước sóng 671nm.
 - Định lượng hoạt tính các yếu tố PC, AT III và nồng độ D-dimer bằng phương pháp so màu ở bước sóng 405nm.
- Máy Sysmex CS2000i (Nhật Bản), hoá chất của Dade Berhing (Đức).
 - Định lượng nồng độ fibrinogen bằng phương pháp Clauss tính thời gian đông ở bước sóng 671nm.
 - Định lượng hoạt tính các yếu tố plasminogen, α 2-AP và nồng độ PAI-1 bằng phương pháp so màu ở bước sóng 405nm.
- Máy ly tâm: Rotina 380 (Đức)

2.3.4. Phương pháp xử lý thống kê

- Số liệu thu thập thập mẫu thống nhất, được xử lý, phân tích trên chương trình Stata 12.0 tại trường Đại học Y Dược Tp.Hồ Chí Minh.
- Biến định tính được tính tỷ lệ%. Biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.
- So sánh giữa các biến định lượng bằng kiểm định t-test.
- Xác định giá trị điểm cắt dựa vào đường cong ROC.
- Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến xác định nguy cơ.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là 48,2; tỉ lệ nam/nữ là 1/1,7. Trong số 120 bệnh nhân HKTMS, số bệnh nhân HKTMSCD có tỷ lệ cao nhất là 48,3%, kế đến là HKTMN là 43,3%.

3.2. Đặc điểm một số YTDM, KĐSL, TSH, kháng TSH và D-dimer trên bệnh nhân HKTMS

3.2.1. Giá trị trung bình hoạt tính một số YTDM, KĐSL, TSH và D-Dimer

3.2.1.1. Giá trị trung bình hoạt tính một số YTDM

Ở bệnh nhân HKTMS: giá trị trung bình của fibrinogen là $3,7 \pm 1,3$ g/L, yếu tố VIII là $193,9 \pm 89,7\%$ tăng cao hơn so với nhóm tham chiếu lần lượt là: $2,8 \pm 0,6$ g/L; $114,3 \pm 48,5\%$ ($p < 0,01$).

Bảng 3.1. So sánh nồng độ fibrinogen và hoạt tính yếu tố VIII, IX, XI ở nhóm bệnh nhân HKTMS với nhóm tham chiếu

Yếu tố	Nhóm	HKTMS (n=120)	Tham chiếu (n=154)	p
		TB \pm DLC	TB \pm DLC	
Fibrinogen (g/L)		$3,7 \pm 1,3$	$2,8 \pm 0,6$	<0,01
Yếu tố VIII (%)		$193,9 \pm 89,7$	$114,3 \pm 48,5$	<0,01
Yếu tố IX (%)		$121,2 \pm 57,2$	$114,2 \pm 29,9$	>0,05
Yếu tố XI (%)		$102,4 \pm 35,1$	$101,8 \pm 23,6$	>0,05

Nhận xét:

Nồng độ fibrinogen và hoạt tính yếu tố VIII ở nhóm bệnh nhân HKTMS tăng cao rõ rệt so với nhóm tham chiếu ($p < 0,01$).

3.2.1.2. Giá trị trung bình hoạt tính một số yếu tố KĐSL

Ở bệnh nhân HKTMS: giá trị trung bình của PC là $87,3 \pm 60\%$; PS là $100,2 \pm 41,5\%$ giảm thấp hơn so với nhóm tham chiếu lần lượt là: $114,9 \pm 32,0\%$ ($p < 0,05$); $116,2 \pm 27,5\%$ ($p < 0,01$).

Bảng 3.2. So sánh hoạt tính PS, PC, ATIII trên nhóm bệnh nhân HKTMS với nhóm tham chiếu

Yếu tố \ Nhóm	HKTMS (n=120)	Tham chiếu (n=154)	p
	TB±ĐLC	TB±ĐLC	
PS (%)	100,2 ± 41,5	114,9 ± 32,0	<0,05
PC (%)	87,3 ± 60	116,2 ± 27,5	<0,01
AT III (%)	92,3 ± 27	93,8 ± 12,1	>0,05

Nhận xét:

Hoạt tính PS, PC giảm thấp có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân so với hoạt tính PS, PC ở nhóm tham chiếu ($p < 0,05$), ($p < 0,01$).

3.2.1.3. Giá trị trung bình hoạt tính plasminogen, PAI-1 và $\alpha 2$ -AP

Bảng 3.3. So sánh hoạt tính plasminogen trên nhóm bệnh nhân HKTMS với nhóm tham chiếu

Yếu tố \ Nhóm	HKTMS (n=120)	Tham chiếu (n=154)	p
	TB±ĐLC	TB±ĐLC	
Plasminogen (%)	116,4 ± 45,9	114,8 ± 23,3	>0,05
PAI-1 (U/ml)	3,2 ± 2,3	2,3 ± 1,6	<0,05
$\alpha 2$ -AP (%)	95,3 ± 34,2	100,4 ± 18,5	>0,05

Nhận xét:

Hoạt tính plasminogen không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân so với hoạt tính plasminogen ở nhóm tham chiếu với $p > 0,05$. Nồng độ PAI-1 tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân HKTMS so với nhóm tham chiếu ($p < 0,05$).

3.2.1.4. Giá trị trung bình nồng độ D-dimer

Bảng 3.4. So sánh nồng độ D-dimer ở bệnh nhân HKTMS với nhóm tham chiếu

Yếu tố \ Nhóm	HKTMS (n=120)	Tham chiếu (n=154)	p
	TB±ĐLC	TB±ĐLC	
D-dimer (ng/ml)	2079,7 ± 2394,2	237,4 ± 406,1	<0,01

Nhận xét:

Nồng độ D-dimer ở nhóm bệnh nhân tăng cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với D-dimer ở nhóm tham chiếu ($p < 0,01$).

3.2.1.5. Khoảng tham chiếu của một số YTĐM, KĐSL, TSH ở nhóm tham chiếu**Bảng 3.5. Giá trị trung bình và khoảng tham chiếu ($X \pm 2SD$) một số YTĐM, KĐSL và TSH ở nhóm tham chiếu ($n=154$)**

Giá trị Yếu tố	X	$\pm 2SD$	Khoảng tham chiếu
Fibrinogen (g/L)	2,8	$\pm 1,2$	1,6 – 4
Yếu tố VIII (%)	114,3	± 97	17,3 - 211,3
Yếu tố IX (%)	114,2	$\pm 59,8$	54,4 -174
Yếu tố XI (%)	101,8	$\pm 47,2$	54,6- 149
PS (%)	114,9	± 64	50,9 - 178,9
PC (%)	116,2	± 55	61,2- 171,2
AT III (%)	93,8	$\pm 24,2$	69,6- 118
PAI-1 (U/ml)	2,3	$\pm 3,2$	0 - 5,5
$\alpha 2$ -AP (%)	100,4	± 37	63,4 - 137,4
Plasminogen (%)	114,8	$\pm 46,6$	68,2- 161,4

Nhận xét:

Khoảng tham chiếu của fibrinogen là 1,6-4 g/L; của yếu tố VIII là 17,3-211,3%; của yếu tố IX là 54,4-174% và của yếu tố XI là 54,6-149%. Khoảng tham chiếu của PC là 50,9-178,9%; của PS là 61,2- 171,2%; và của ATIII là 69,6-118%. Khoảng tham chiếu của PAI-1 là 0- 5,5 U/ml; của $\alpha 2$ -AP là 63,4-137,4%; và của plasminogen là 68,2- 161,4%.

3.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có thay đổi tăng hoặc giảm hoạt tính YTĐM, KĐSL, TSH**3.2.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính YTĐM, yếu tố ức chế TSH**

Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính một số YTĐM, yếu tố ức chế TSH

Yếu tố \ Tỷ lệ	Giá trị tăng > (X + 2SD)	Số bệnh nhân, (%)
Fibrinogen (g/L)	> 4	46 (38,3)
Yếu tố VIII (%)	> 211,3	47 (39,2)
Yếu tố IX (%)	> 174	23 (19,2)
Yếu tố XI (%)	> 149	14 (11,7)
PAI-1 (U/ml)	> 5,5	30 (25,0)
α 2- AP (%)	> 137	14 (11,7)

Nhận xét:

Tăng nồng độ fibrinogen có tỷ lệ là 38,3% .Tăng hoạt tính yếu tố VIII; IX; XI có tỷ lệ là 39,2%; 19,2% và 11,7%. Tăng nồng độ yếu tố PAI-1 có tỷ lệ là 25%, tăng hoạt tính yếu tố α 2- AP có tỷ lệ là 11,7%.

3.2.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính yếu tố KĐSL, TSH

Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm hoạt tính các yếu tố KĐSL, TSH

Yếu tố \ Tỷ lệ	Giá trị giảm < (X - 2SD)	Số bệnh nhân, (%)
PC (%)	< 61,2	36 (30,0)
PS (%)	< 50,9	14 (11,7)
ATIII (%)	< 69,6	24 (20,0)
Plasminogen (%)	< 68,2	13 (10,8)

Nhận xét:

Giảm hoạt tính yếu tố PC chiếm tỷ lệ là 30%. Giảm hoạt tính yếu tố ATIII có tỷ lệ là 20%. Giảm hoạt tính yếu tố PS có tỷ lệ là 11,7%. Và giảm hoạt tính plasminogen là 10,8%.

3.2.3. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có thay đổi một hay nhiều YTĐM, KĐSL, TSH

Bảng 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có thay đổi hoạt tính một hay nhiều YTĐM, KĐSL, TSH theo vị trí tĩnh mạch

Số yếu tố \ Nhóm	HKTMS (n=120), n (%)
0	14(11,7)
1	24 (20)
2	35 (29,2)
3	30 (25)
4	11 (9,2)
5	3 (2,5)
6	3 (2,5)
Tổng cộng	120 (100)

Nhận xét:

Trong 120 bệnh nhân HKTMS, các bệnh nhân có từ 1-3 yếu tố chiếm 74,2% các trường hợp.

3.3. Nguy cơ HKTMS của sự thay đổi hoạt tính một số YTĐM, KĐSL và TSH

3.3.1. Xác định điểm cắt (cut-off) một số YTĐM, KĐSL, TSH dựa theo đường cong ROC

Qua phân tích đường cong ROC từng yếu tố, có 3 yếu tố xác định được giá trị điểm cắt là fibrinogen=3,5g/L (độ nhạy=55%, độ đặc hiệu =83,8%); yếu tố VIII= 150% (độ nhạy= 62,5%, độ đặc hiệu = 84,4%) và PC= 85,5% (độ nhạy= 59,2%; độ đặc hiệu =88,9%).

Bảng 3.9. Điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên và diện tích dưới đường cong ROC của một số yếu tố trên bệnh nhân HKTMS

Giá trị \ Yếu tố	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC (KTC95%)	p
Fibrinogen (g/L)	3,5	55	83,8	0,72 (0,65- 0,79)	<0,01
Yếu tố VIII (%)	150	62,5	84,4	0,8 (0,73-0,84)	<0,01
PC	85,5	59,2	88,9	0,77	<0,01

(%)				(0,70- 0,83)	
-----	--	--	--	--------------	--

Nhận xét:

Diện tích dưới đường cong ROC của fibrinogen là 0,72; của yếu tố VIII là 150% và PC là 85,5% với $p < 0,01$.

3.3.2. Nguy cơ HKTMS của tăng một số YTĐM và ức chế TSH**Bảng 3.10. Nguy cơ HKTMS của tăng hoạt tính một số YTĐM, ức chế TSH**

Giá trị Yếu tố	Điểm cắt	HKTMS (n=120)		Tham chiếu (n=154)		OR KTC 95%	P
		Có n,%	Không n,%	Có n,%	Không n,%		
Fibrinogen (g/L)	> 5 (*)	17 (14,2)	103 (85,8)	0 -	154 (100)	-	<0,01
	>3,5(**)	64 (53)	56 (47)	20 (13)	134 (87)	7,7 (4,1-14,6)	<0,01
Yếu tố VIII (%)	>150(*)	75 (62,5)	45 (37,5)	23 (14,9)	131 (85,1)	9,5 (5,1 – 17,7)	<0,01
	>150 (**)	75 (62,5)	45 (37,5)	23 (14,9)	131 (85,1)	9,5 (5,1 – 17,7)	<0,01
Yếu tố IX (%)	>129(*)	45 (37,5)	75 (62,5)	43 (27,9)	111 (72,1)	1,5 (0,9 – 2,7)	>0,05
Yếu tố XI (%)	>121(*)	31 (25,8)	89 (74,2)	27 (17,5)	127 (82,5)	1,6 (0,9 – 3,1)	>0,05
PAI-1 (U/ml)	>3,5 (*)	59 (49,2)	61 (50,8)	36 (23,4)	118 (76,6)	3,2 (1,8- 5,5)	<0,01
α2-AP (%)	>120 (*)	19 (16)	101 (84)	2 (1,3)	152 (98,7)	14,2 (3,3 -128,2)	<0,01

(*): giá trị điểm cắt nước ngoài, (**) giá trị điểm cắt của nghiên cứu

Nhận xét:

Nguy cơ HKTMS ở nhóm bệnh HKTMS có nồng độ fibrinogen > 3,5g/L cao hơn 7,7 lần so với nhóm có nồng độ $\leq 3,5$ g/L (OR=7,7; KTC

95%; 4,1-14,6) với $p < 0,01$ và nguy cơ HKTMS ở nhóm bệnh có hoạt tính yếu tố VIII $> 150\%$ cao hơn 9,5 lần so với nhóm có hoạt tính yếu tố VIII $\leq 150\%$ (OR = 9,5; KTC 95%; 5,1-17,7) với $p < 0,01$.

So với nhóm tham chiếu, hoạt tính PAI-1 $> 3,5$ U/ml ở nhóm HKTMS cao hơn 3,2 lần so với nhóm có hoạt tính PAI-1 $\leq 3,5$ U/ml (OR= 3,2; KTC95%; 1,8 - 5,5); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Nguy cơ HKTMS ở nhóm có hoạt tính $\alpha 2$ -AP $> 120\%$ cao hơn 14,2 lần so với nhóm có hoạt tính $\alpha 2$ -AP $\leq 120\%$ (OR= 14,2; KTC95%; 3,3 - 128,2); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.3.3. Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính một số yếu tố KĐSL và TSH

Bảng 3.11. Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính một số yếu tố KĐSL, TSH

Yếu tố \ Giá trị	Điểm cắt	HKTMS (n=120)		Tham chiếu (n=154)		OR KTC95 %	p
		Có n, %	Không n, %	Có n, %	Không n, %		
P C (%)	<70 (*)	52 (43,3)	68 (56,7)	5 (3,3)	149 (96,7)	22,8 (8,5-75,5)	<0,01
	<85,5(**)	79 (51)	49 (41)	18 (12)	136 (88)	10,9 (5,7-21,4)	<0,01
PS (%)	<65(*)	21 (17,5)	99 (82,5)	3 (1,9)	151 (98,1)	10,7 (3 - 56,9)	<0,01
AT III (%)	<80(*)	37 (30,8)	83 (69,2)	12 (7,8)	142 (92,2)	5,3 (2,5- 11,7)	<0,01
Plasminogen (%)	<75 (*)	20 (12,5)	100 (87,5)	5 (1,3)	149 (98,7)	5,9 (2,1 -20,9)	<0,05

(*): giá trị điểm cắt nước ngoài, (**) giá trị điểm cắt của nghiên cứu.

Nhận xét:

Nguy cơ HKTMS ở nhóm có hoạt tính PC $< 70\%$ cao hơn 22,8 lần so với nhóm có hoạt tính PC $\geq 70\%$ (OR = 22,8; KTC95%; 8,5 - 75,5) và hoạt tính PC $< 85,5\%$ cao hơn 10,9 lần so với nhóm có hoạt tính PC \geq

85,5% (OR= 10,9; KTC95%; 5,7- 21,4); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Nguy cơ HKTMS ở nhóm có hoạt tính PS < 65% cao hơn 10,7 lần so với nhóm có hoạt tính PS \geq 65% (OR = 10,7; KTC95%; 3 -56,9); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Nguy cơ HKTMS ở nhóm có hoạt tính ATIII < 80% cao hơn 5,3 lần so với nhóm có hoạt tính ATIII \geq 80% (OR = 5,3; KTC95%; 2,5 -11,7); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Nguy cơ HKTMS ở nhóm có hoạt tính plasminogen < 75% cao hơn 5,9 lần so với nhóm có hoạt tính plasminogen \geq 75% (OR = 5,9; KTC95%; 2,1 - 20,9); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.4. Phân tích đa biến hồi quy logistic yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến bệnh lý HKTMS

Bảng 3.12. Phân tích đa biến hồi quy logistic yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến bệnh lý HKTMS

Yếu tố	Điểm cắt	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		OR KTC 95%	P	OR KTC 95%	P
Fibrinogen (g/L)	> 5 (*)	-	<0,01	2,3 (1,5- 3,5)	<0,01
Yếu tố VIII (%)	>150 (*)	9,5 (5,1-17,7)	<0,01	1,02 (1-1,03)	<0,01
Protein C (%)	< 70 (*)	22,8 (8,5-75,5)	<0,01	0,99 (0,97-0,99)	<0,05
Protein S (%)	< 65 (*)	10,7 (3-56,9)	<0,01	0,98 (0,97-0,99)	<0,05
PAI-1 (U/ml)	> 3,5 (*)	3,2 (1,8-5,5)	<0,01	1,4 (1,2- 1,7)	<0,05
α2-AP (%)	> 120 (*)	14,3 (3,3-128,2)	<0,01	0,98 (0,97-1)	>0,05
AT III (%)	<80 (*)	5,3 (2,5-11,7)	<0,01	0,99 (0,97-1,02)	>0,05
Plasminogen (%)	<75 (*)	5,9 (2,1-20,9)	0,01	0,98 (0,98-1)	>0,05

(*): giá trị điểm cắt nước ngoài

Nhận xét:

Với phân tích đa biến hồi quy logistic, 8 yếu tố nguy cơ đơn biến trong bệnh lý HKTMS chỉ có 5 yếu tố giữ được giá trị nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến xuất hiện bệnh lý HKTMS, là: fibrinogen ($> 5\text{g/L}$), yếu tố VIII ($> 150\%$), PS ($< 65\%$), PC ($< 70\%$) và PAI-1 ($> 3,5\text{U/ml}$).

CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân HKTMS

Qua phân tích, so sánh 120 bệnh nhân HKTMS có đặc điểm về tuổi, giới, vị trí huyết khối tĩnh mạch không khác biệt với đặc điểm chung bệnh nhân HKTMS ở các nghiên cứu.

4.2. Đặc điểm một số YTDM, KDSL, TSH và D-dimer trên bệnh nhân HKTMS

4.2.1. Giá trị trung bình hoạt tính một số YTDM, KDSL, TSH và D-Dimer

4.2.1.1. Giá trị trung bình hoạt tính một số YTDM

- Giá trị trung bình nồng độ fibrinogen:

Kết quả nghiên cứu cho thấy có tăng giá trị trung bình của nồng độ fibrinogen. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Huỳnh Thị Thanh Trang, Nguyễn Thị Bích Ngọc.

Theo tác giả A. Van Hylckama Vlieg, có nhiều cách giải thích tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch do tăng nồng độ fibrinogen. Ngoài phản ứng viêm gây tăng fibrinogen, tuổi càng cao càng tăng nồng độ fibrinogen có thể là nguyên nhân gây huyết khối tĩnh mạch và yếu tố di truyền cũng góp phần giải thích thêm cho những bệnh nhân trẻ tuổi có tăng fibrinogen.

- Giá trị trung bình hoạt tính yếu tố VIII:

Kết quả nghiên cứu cho thấy có tăng giá trị trung bình trên bệnh nhân HKTMS. Kết quả này tương đương với kết quả của Huỳnh Thị Thanh Trang, P. L. Lustey.

- Giá trị trung bình hoạt tính yếu tố IX, XI:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình hoạt tính yếu tố IX, XI tăng không đáng kể. Kết quả này khác với nghiên cứu của Mary Cushman.

Theo Ida Martinelli, tăng nồng độ fibrinogen và tăng hoạt tính yếu tố VIII, IX, XI là yếu tố nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch. Tăng các yếu tố này có thể bị ảnh hưởng không những bởi tuổi, tình trạng viêm, phụ nữ uống thuốc ngừa thai, có thai mà còn do nguyên nhân di truyền.

Cơ chế tăng các yếu tố đông máu gây tăng nguy cơ huyết khối chưa được biết rõ, nhưng sự mất cân bằng của quá trình đông máu do tăng các yếu tố đông máu được cho là cách giải thích hợp lý nhất cho đến nay.

4.2.1.2. Giá trị trung bình hoạt tính một số yếu tố KĐSL

- Giá trị trung bình hoạt tính PS:

Kết quả nghiên cứu cho thấy, có giảm giá trị trung bình hoạt tính các yếu tố PS trên bệnh nhân HKTMS. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Tiến Dũng, tuy nhiên khác với kết quả của Huỳnh Thị Thanh Trang và Nguyễn Thị Bích Ngọc.

- Giá trị trung bình hoạt tính PC:

Kết quả nghiên cứu cho thấy, có giảm hoạt tính PC trên bệnh nhân HKTMS. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Tiến Dũng, Huỳnh Thị Thanh Trang. Tuy nhiên khác với kết quả của Nguyễn Thị Bích Ngọc.

- Giá trị trung bình hoạt tính ATIII:

Kết quả nghiên cứu cho thấy, có giảm hoạt tính ATIII trên bệnh nhân HKTMS. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Tiến Dũng, Huỳnh Thị Thanh Trang và Nguyễn Thị Bích Ngọc.

Theo Ida Martinelli: giảm hoạt tính PC, PS sẽ giảm ức chế yếu tố Va và VIIIa; giảm hoạt tính ATIII sẽ giảm ức chế yếu tố đông máu đã hoạt hoá, chủ yếu yếu tố Va và Xa làm tăng hình thành thrombin và hậu quả làm tăng hình thành huyết khối tĩnh mạch.

4.2.1.3. Giá trị trung bình hoạt tính plasminogen, PAI-1 và a2-AP

- Giá trị trung bình hoạt tính plasminogen:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của plasminogen ở nhóm HKTMS không thay đổi. Kết quả này tương tự của Mijam E. Meltzer và tác giả nhận định rằng vai trò của plasminogen trong bệnh HKTMS còn chưa rõ ràng.

- Giá trị trung bình nồng độ PAI-1:

Kết quả nghiên cứu cho thấy có tăng giá trị trung bình của PAI-1. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Đình Toàn và Mojca Stegnar. Mặc dù giá trị trung bình nồng độ yếu tố PAI-1 trên bệnh nhân HKTMS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn.

- Giá trị trung bình hoạt tính α 2-AP:

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có thay đổi giá trị trung bình của α 2-AP trên bệnh nhân HKTMS. Kết quả này tương tự như báo cáo của Mijam E. Meijer.

4.2.1.4. Giá trị trung bình nồng độ D-dimer:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của D-dimer ở nhóm HKTMS tăng rất cao. Như chúng ta đã biết, D-dimer sẽ hình thành khi bệnh nhân bị huyết khối trong lòng mạch. Hiện nay, nồng độ D-dimer <500 ng/ml là ngưỡng giá trị để loại trừ huyết khối

4.2.1.5. Khoảng tham chiếu của một số YTD_M, KĐSL, TSH ở nhóm tham chiếu:

- Một số yếu tố đông máu:

Kết quả nghiên cứu cho thấy khoảng tham chiếu của fibrinogen là $2,8 \pm 1,2$ g/L, của yếu tố VIII là $114,3 \pm 97\%$, của yếu tố IX là $114,2 \pm 59,8\%$ và của yếu tố XI là $101,8 \pm 47,2\%$. So với Wayne L, các giá trị khoảng tham chiếu của fibrinogen, yếu tố IX và XI là tương đương nhau. Riêng giá trị khoảng tham chiếu yếu tố VIII trong nghiên cứu có độ lệch chuẩn khá lớn so với nghiên cứu nước ngoài. Sự khác biệt này có thể do hệ thống máy xét nghiệm đông máu không đồng nhất giữa các phòng xét nghiệm.

- Một số yếu tố KĐSL:

Kết quả nghiên cứu cho thấy khoảng tham chiếu của PS là $114,9 \pm 64\%$, của PC là $116,2 \pm 55\%$ và của ATIII là $93,8 \pm 24,2\%$. So sánh với giá

trị bình thường của PS, PC và ATIII của Nguyễn Ngọc Minh thì kết quả của chúng tôi là tương đương.

- Một số yếu tố TSH:

Kết quả bảng 3.17 cho thấy giá trị khoảng tham chiếu của PAI-1 là $2,3 \pm 3,2$ U/ml, của $\alpha 2$ -AP là $100,4 \pm 37\%$ và của plasminogen là $114,8 \pm 46,6\%$. So sánh với giá trị bình thường của PAI-1, $\alpha 2$ -AP và plasminogen của Nguyễn Anh Trí là khá phù hợp.

4.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có thay đổi tăng hoặc giảm hoạt tính YTĐM, KĐSL, TSH

4.2.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính YTĐM, yếu tố ức chế TSH

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng nồng độ fibrinogen:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng nồng độ fibrinogen là 38,3%. Kết quả này tương đương với kết quả của Huỳnh Thị Thanh Trang (31,25%) và cao hơn của Pleter W. Kamphuisen là 5,7%; có thể do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn.

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính yếu tố VIII:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính yếu tố VIII là 39,2%. Kết quả này tương đương nghiên cứu trong nước. Tuy nhiên, tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu nước ngoài (P. Vince J và O' Donnell J).

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính yếu tố IX:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS tăng hoạt tính yếu tố IX là 19,2%. Kết quả này khác với nghiên cứu của Astrid van Hyckama Vlieg là 18,1%.

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính yếu tố XI:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính yếu tố XI là 11,7%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Joost C.M. Meijers là 21%.

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính PAI-1:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính PAI-1 là 25% %. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Mojca Stegnar có tỷ lệ là 40%. Tuy nhiên trong nước, chúng tôi chưa ghi nhận báo cáo nào về tỷ lệ PAI-1 trên bệnh nhân HKTMS.

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính α 2- AP:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN HKTMS có tăng hoạt tính α 2-AP là 11,7%.

4.2.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm hoạt tính yếu tố KĐSL, TSH

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính PS:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính PS là 11,7%. Kết quả này thấp hơn của Huỳnh Thị Thanh Trang là 29,47% và Mehrdad Payande là 20%. Tuy nhiên, khác với tác giả Amy P. Barger tỷ lệ giảm PS là 3% và của Mateo J là 7,27% .

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính PC:

Tỷ lệ giảm PC trên bệnh nhân HKTMS là 30%. Kết quả này tương tự của các tác giả Huỳnh Thị Thanh Trang (27,08%). Tuy nhiên, kết quả này cao hơn hẳn so với kết quả của các tác giả Châu Âu như: Amy P. Barger và Mateo J.

- Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính ATIII:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính ATIII là 20%, thấp hơn của tác giả Huỳnh Thị Thanh Trang là 58,08%. Tuy nhiên, so sánh với kết quả của tác giả Amy P. Barger và Mateo J. thì cao hơn hẳn.

Tóm lại, các nghiên cứu của các tác giả châu Á có tỷ lệ giảm PS, PC và ATIII khá cao, ngược lại với báo cáo của các tác giả châu Âu thì tỷ lệ giảm PS, PC và ATIII khá thấp trên bệnh nhân HKTMS. Sự khác biệt về giảm tỷ lệ PS có lẽ liên quan đến sự khác nhau về chủng tộc và cỡ mẫu nghiên cứu của các tác giả châu Âu khá lớn (>2.000). Cần có những nghiên cứu đa trung tâm trong nước với cỡ mẫu lớn nhằm có kết luận và so sánh tốt hơn với nhóm bệnh thuộc chủng tộc khác.

- Tỷ lệ bệnh nhân có giảm hoạt tính plasminogen:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có giảm hoạt tính plasminogen là 10,8%. Kết quả này có tỷ lệ cao hơn của Mateo J là 0,75%. Ở nước ta, chúng tôi chưa ghi nhận báo cáo nào về plasminogen trên bệnh nhân HKTMS.

4.2.3. Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có thay đổi một hay nhiều YTĐM, KĐSL, TSH

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở 120 bệnh nhân HKTMS, số bệnh nhân có từ 1-3 yếu tố chiếm 74,2% các trường hợp; phù hợp với nghiên cứu của Fritz là trên một bệnh nhân HKTMS luôn có nhiều yếu tố nguy cơ gây HKTMS tồn tại.

4.3. Nguy cơ HKTMS của thay đổi hoạt tính một số YTĐM, KĐSL và TSH

4.3.1. Xác định điểm cắt (cut-off) một số YTĐM, KĐSL, TSH dựa theo đường cong ROC

Dựa theo phân tích đường cong ROC từng yếu tố đông máu, kháng đông sinh sinh lý và tiêu sợi huyết. Có 3 yếu tố fibrinogen, yếu tố VIII và PC xác định được giá trị điểm cắt trên bệnh nhân HKTMS.

- Giá trị điểm cắt của fibrinogen:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị điểm cắt của fibrinogen trên bệnh nhân HKTMS được chọn là 3,5g/L; tương ứng với độ nhạy là 55% và độ chuyên là 83,8%. Theo tác giả Koster T, Kamphuisen W, Armando Tripodi giá trị điểm cắt của fibrinogen là 5g/L. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu chọn giá trị điểm cắt là 5g/L thì độ nhạy rất thấp (14,2%) và độ đặc hiệu (100%). Trong nước, chúng tôi chưa tìm thấy báo cáo về giá trị điểm cắt của fibrinogen trên bệnh nhân HKTMS.

- Giá trị điểm cắt của yếu tố VIII:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị điểm cắt của yếu tố VIII trên bệnh nhân HKTMS là 150%; tương ứng với độ nhạy là 62,5% và độ chuyên là 84,4%. So sánh với kết quả của các nghiên cứu Koster T, Kraaijenhagen RA, Armado, giá trị điểm cắt của yếu tố VIII trên bệnh nhân HKTMS trong nghiên cứu của chúng tôi là tương tự như nhau (150%).

- Giá trị điểm cắt của Protein C:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị điểm cắt của PC trên bệnh nhân HKTMS được chọn là 85,5%; tương ứng với độ nhạy là 59,2% và độ chuyên là 88,9%. So sánh với nghiên cứu của P. Bucciarelli, giá trị điểm cắt của PC trên bệnh nhân HKTMS trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nhau.

4.3.2. Nguy cơ HKTMS của tăng một số YTDĐM và ức chế TSH

- *Nguy cơ HKTMS của tăng nồng độ fibrinogen:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm bệnh nhân có tăng nồng độ fibrinogen > 3,5 g/L cho thấy nguy cơ HKTMS cao gấp 7,7 lần.

- *Nguy cơ HKTMS tăng hoạt tính yếu tố VIII:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ HKTMS ở người có tăng hoạt tính yếu tố VIII > 150% cao hơn 9,5 lần. Kết quả này tương đương với kết quả của tác giả Amy P. Barger và tác giả Armado Tripodi. Trong nước, chúng tôi chưa ghi nhận báo cáo nào để so sánh.

- *Nguy cơ HKTMS của tăng hoạt tính yếu tố IX, XI:*

Kết quả nghiên cứu chưa cho thấy nguy cơ mắc HKTMS ở người có tăng hoạt tính yếu tố IX, XI. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của các tác giả Astrid van Hylckama, Armado Tripoli, Uri Seligsohn cho thấy có nguy cơ. Chưa có báo cáo nào về vấn đề này trong nước.

- *Nguy cơ HKTMS của tăng nồng độ PAI-1:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy tăng nồng độ PAI-1 có nguy cơ HKTMS, phù hợp với kết quả nghiên cứu của Mirjam E.Meltzer, tăng nồng độ PAI-1 thì nguy cơ HKTMS gấp 2,2 lần (OR = 2,2).

- *Nguy cơ HKTMS của tăng hoạt tính yếu tố α 2-AP:*

Kết quả nghiên cứu chưa cho thấy nguy cơ mắc HKTMS ở bệnh nhân có tăng hoạt tính α 2-AP. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mirjam E. Meltzer cho thấy tăng hoạt tính α 2-AP không liên quan đến nguy cơ HKTMS và của J.A. Paramo cũng kết luận rằng chưa tìm thấy mối liên quan giữa tăng α 2-AP với HKTMS trên nhóm bệnh nhân hậu phẫu.

4.3.3. Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính một số yếu tố KĐSL và TSH

- *Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính PC:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy giảm hoạt tính PC có nguy cơ gây HKTMS. Kết quả này tương tự kết quả của Uri Seligsohn, John H. Griffin, Willem M. Lijfering.

- Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính PS:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giảm hoạt tính PS có nguy cơ HKTMS, phù hợp kết quả của Uri Seligsohn, John H. Griffin, Willem M. Lijfering.

- Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính ATIII:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giảm hoạt tính ATIII có nguy cơ HKTMS. Tương tự kết quả nghiên cứu Uri Seligsohn, John H. Griffin, Willem M. Lijfering.

- Nguy cơ HKTMS của giảm hoạt tính plasminogen:

Kết quả nghiên cứu cho thấy giảm hoạt tính plasminogen có nguy cơ HKTMS, tương tự kết quả nghiên cứu của Mirjam E. Meltzer.

4.3.4. Phân tích đa biến hồi quy logistic yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến bệnh lý HKTMS

Kết quả nghiên cứu cho thấy có năm yếu tố giữ được giá trị nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến xuất hiện bệnh lý HKTMS là: fibrinogen, yếu tố VIII, PAI-1, PS và PC. Phù hợp với nghiên cứu của P. Vince Jenkins, S Aito xác định 2 yếu tố VIII và PAI-1 là yếu tố nguy cơ độc lập gây bệnh HKTMS.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hoạt tính một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết ở 120 bệnh nhân HKTMS có thể đưa ra một số kết luận:

1. Ở bệnh nhân HKTMS, có thay đổi một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết theo “hướng” tăng đông với các biểu hiện:

Tăng giá trị trung bình yếu tố đông máu gồm có fibrinogen là $3,7 \pm 1,3$ g/L; yếu tố VIII là $193,9 \pm 89,7\%$ và yếu tố ức chế tiêu sợi huyết PAI-1 là $3,2 \pm 2,3$ U/ml.

Giảm giá trị trung bình yếu tố kháng đông sinh lý gồm có PC là $87,3 \pm 60\%$ và PS là $100,2 \pm 41,5\%$.

Tỷ lệ bệnh nhân HKTMS có tăng hoạt tính một số yếu tố, bao gồm tăng yếu tố VIII chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,2%; tăng fibrinogen là 38,3%; tăng yếu tố PAI-1 là 25%; tăng yếu tố IX là 19,2%; tăng yếu tố XI là 11,7% tăng α 2-AP là 11,7%.

Tỷ lệ bệnh nhân giảm hoạt tính các yếu tố, bao gồm giảm PC là 30%, giảm ATIII là 20%; giảm PS là 11,7% và giảm plasminogen là 10,8%.

2. Nguy cơ HKTMS của sự thay đổi hoạt tính một số yếu tố đông máu, kháng đông sinh lý và tiêu sợi huyết:

Giá trị điểm cắt của fibrinogen, yếu tố VIII và PC trên bệnh nhân HKTMS lần lượt là 3,5g/L; 150% và 85,5%.

Nguy cơ HKTMS do tăng hoạt tính yếu tố VIII (>150%) gấp 9,5 lần; α 2-AP (>120%) gấp 24,2 lần và PAI-1 (>3,5U/ml) gấp 3,2 lần.

Nguy cơ HKTMS do giảm hoạt tính PS (<65%) gấp 10,7 lần; PC (<70%) gấp 22,8 lần; ATIII (<80%) gấp 5,3 lần và plasminogen (<75%) gấp 5,9 lần.

Có năm yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến bệnh HKTMS là fibrinogen (>5g/L), yếu tố VIII (>150%), PAI-1 (>3,5 U/ml), PS (<65%) và PC (<70%).

KIẾN NGHỊ

Trên cơ sở thu được từ kết quả nghiên cứu này có thể nêu kiến nghị như sau:

1. Nên thực hiện các xét nghiệm: fibrinogen, yếu tố VIII, PS, PC, ATIII, PAI-1, α 2-antiplasmin, plasminogen trên bệnh nhân nghi ngờ bệnh HKTMS nhằm có hướng điều trị thuốc kháng đông và kế hoạch dự phòng tái phát.
2. Tăng nồng độ fibrinogen, tăng hoạt tính yếu tố VIII và PC có giá trị chẩn đoán HKTMS khá tốt => Bác sĩ lâm sàng nên chú ý trong chẩn đoán.

ABOUT THE THESIS

1. Background

Venous thrombosis is a coagulation disorder which occur inside the vein, usually in the calf veins first, then spread and cause deep venous thrombosis or pulmonary embolism. In normal humans, blood circulate in liquid form thanks to balance between activation and inhibitory system of coagulation. Inhibitory system including inhibitors of platelet activation, inhibitors of coagulation activation and fibrinolytic system. The body is always kept in balance by a regulatory system which control coagulation reactions.

Increased blood coagulation status or hypercoagulation occurs when this balance is disrupted due to increased activated clotting or decreased inhibition of coagulation, of fibrinolysis leading to thrombosis. The increased blood coagulation status is divided into two groups: primary hypercoagulation and secondary hypercoagulation. Primary hypercoagulation is usually caused by abnormalities in the number or quality of the factors involved in the inhibition of coagulation. These abnormalities are mostly caused by gene mutations, often seen in young people, recurrent, lifelong existence, family property, and mainly cause venous thrombosis. Secondary hypercoagulation are of complex mechanism, caused by a group of acquired factors involved such as platelets, vascular vessels, coagulation factors and fibrinolysis.

In 1990, Heijboer and colleagues have demonstrated decreased activity of some physiological anticoagulant factors such as protein S (PS), protein C (PC) and antithrombin III (ATIII) is a genetic cause of hypercoagulation, leading to intravenous thrombosis. In 1995, Koster reported increased activity of factor VIII is a risk factor for venous thrombosis. By 2000, van Hyckama Vlieg and Meijers identified increased activity of factor IX is also a risk factor of venous thrombosis. In 2005, Lisman et al have reported decreased fibrinolysis is a risk factor of venous thrombosis.

In Vietnam, there is so far no adequate studies on the relationship between the coagulation factors, physiological anticoagulants and fibrinolysis on Deep Venous Thrombosis (DVT). Therefore, we conducted this study with the goals:

- ***Characterisation of coagulation factors, physiological anticoagulants and fibrinolysis in patient with Deep Venous Thrombosis.***

- *Learn the roles of change in activity of several clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolysis in Deep Venous Thrombosis.*

5. Urgency nature of the project

Increased activation of coagulation factors, reduced physiological activity of anticoagulants, and declined fibrinolytic system may cause DVT. So, we need to investigate the changes of clotting factor activity, physiological anticoagulants and fibrinolysis in patients with DVT, in order to support health care professionals to carry out early diagnosis, as well as establish appropriate treatment plan.

6. Practical significances and new contributions of the thesis

The thesis showed that in patients with DVT, there was an increased activity of several clotting factors, a resistance to fibrinolysis and a decreased of physiological anticoagulant activity, as well as fibrinolysis. Also, the thesis have determined cut-off value of relevant coagulation factors and physiological anticoagulants in patients with DVT.

The thesis have shown the risks of DVT due to increased activity of some clotting factors, anti-fibrinolysis, decreased physiological anticoagulants and fibrinolytic factors. Furthermore, identification of risk factors independently associated with DVT were also identified.

Thus, results of the thesis are helpful to clinicians in alert of risk in patients with DVT, who have changes in activity of clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics.

7. Thesis outline

This thesis covers 117 pages, including preamble (2 pages), the overview (35 pages), materials and method (12 pages), outcomes (35 pages), discussion (31pages), conclusion (1 page), recommendations (1 page).

It consists of 41 tables, 10 charts, 6 schemas and 3 figures. Of the 110 references, 64 documents are in English, 46 in Vietnamese, almost published during recent 10 years. Appendices include documents, patient list, list of the reference groups, procedures, forms and images.

Chapter 1 OVERVIEW

1.7. Deep Venous Thrombosis (DVT)

Thrombosis can be defined as a pathological process due to an abnormal trigger and spread of hemostatic-coagulation response in the body, leading to formation of blood clot/thrombus inside blood vessels.

1.8. Mechanism of formation of venous thrombus

Factors causing thrombosis can be classified by Virchow test: abnormal blood vessels, blood flow abnormalities, abnormal blood components.

Abnormalities of blood components include increased activation of coagulation factors, decreased physiological anticoagulant activity and decreased fibrinolytic system causing venous thrombosis.

1.9. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis

Search disease risk factors, detection of symptoms through clinical examination, venous duplex ultrasound, contrast venogram, computer tomography / venous magnetic resonance imaging are helpful to diagnose deep venous thrombosis.

1.10. Treatment of deep venous thrombosis

Several DVT therapy options are available such as: anticoagulant therapy, fibrinolytics. Or subcutaneous intervention to remove blood clots, surgical intervention, the inferior vena cava filter array (IVC filters).

1.11. Relationship between clotting factors, physiological anticoagulants, and fibrinolytics with DVT

Increased activity of coagulation factor VIII in plasma (VIII: C) is currently accepted as an independent risk factor causing venous thrombosis. According to JK Van der Linden's studies, those patients whose factor IX activity >129 U/dL will have risk of DVT 2-3 fold higher compared with healthy subjects. In Meijers JC et al studies, they concluded that increased factor XI activity is the risk factor of DVT and it doubled the risk compared to healthy individuals. Kamphusen concluded that if fibrinogen increase ≥ 5 g/L, the risk of DVT also increase by 4 times compared with those having fibrinogen concentrations below 5 g/L.

A study in Spain on a population of 2,132 unselected patients with venous thromboembolism, 12.9% had a lack of anticoagulant proteins, which includes 7.3% decrease of PS and 3.2% decrease of PC and 0.5% decrease of AT III.

The study of Meltzer showed that a reduction of plasminogen activity may cause DVT at 1.6 times higher; the rates found in increased PAI-1 and α 2-antiplasmin activity are 1.6 and 1.2 times higher respectively.

1.12. Results of DVT studies in Vietnam

From 2005 to 2009, there have been some studies on DVT such as Ha Thi Anh evaluating PS, PC and ATIII in patients with cerebral infarctions. Tran Thanh Tung's evaluation study on increased coagulation factors in DVT patients. Huynh Van An investigated rate of DVT on in-patients after 1 week of hospitalisation.

From 2010 to 2014: Nguyen Van Tri, Dang Van Phuoc have studied the risks of DVT in patients of acute internal medical conditions. Studies of Dang Van Phuoc, Nguyen Lan Viet on diagnosis of DVT by Duplex ultrasound in hospitalized patients of internal medical conditions. Huynh Thi Thanh Trang investigated increased coagulation in patients of DVT and thromboembolism. Do Tien Dung's study on the change of TSH index and physiological anticoagulants in patients with venous thrombosis/primary polycythemia and thrombocythemia conditions. Luu Tuyet Minh studied DVT in pregnant women after cesarean section.

Chapter 2

SUBJECTS, MATERIALS AND STUDY METHOD

2.3 Study subjects

Subjects in this study consist of: patient group are 120 in-patients aged over 15 y.o., diagnosed of DVT and reference group are 154 healthy adults or patients at out-patient department for medical check, Cho Ray Hospital. No DVT history recorded, from April 2012 to April 2014.

2.1.1. Criteria of patient selection

- Age ≥ 15
- The patients were diagnosed of deep venous thrombosis by one of three methods depending on the location of venous thrombus: Doppler ultrasound: diagnosis of DVT at upper and lower limb. CT-scaner: diagnosis of DVT at portal veins and MRI: diagnosis of brain DVT.
- No prior treatment of anticoagulants.
- Witten consent.

2.1.2. Exclusion criteria

- Does not meet the above mentioned criteria.
- Have used anticoagulants (anti-vitamin K, heparin), or patients denied to participate the study.

2.1.3. Criteria of control/reference group

154 healthy adults and patient at out-patient department for medical check, Cho Ray Hospital. No DVT history recorded.

2.4 Study material

The coagulation-hemostasis tests: sample is venous blood, with sodium citrate at 3.8% at rate of blood volume: anticoagulant of 9:1.

2.4. Study method

2.4.1. Study design

Prospective, descriptive, analytical study with comparison

2.4.2. Parameters evaluated

- Parameters evaluating changes of activity of clotting factors, physiological anticoagulants and hemolysis.
- Characteristics of patients with DVT such as age, gender and location of venous thrombosis.
- Relationship between activity change of each clotting factor, physiological anticoagulant and fibrinolysis with risk of DVT.

2.4.3. Process of study conduct

2.3.3.1. *Diagnosis of deep venous thrombosis*

Patients admitted to cardiovascular, neurological, rheumatological, respiratory, haematological, nephrological and gastroenterological departments, patients with liver tumour or suspected symptoms of DVT were undergone a diagnosis procedure and confirmed by imaging method depending location of venous thrombus.

For those patients who have suspected symptoms of cerebral venous/ abdominal aortic venous thrombosis, a cranial MRI/ CT scanner were made at Imaging Department, Cho Ray Hospital.

If patients develop suspected clinical symptoms of venous thrombosis at the lower extremities (according Well scale) or upper limb, a colour Doppler ultrasound were carried out in Cho Ray Hospital.

Patient group

In-patients

Reference group

out-patient department

2.3.3.2. Timing of blood test

As soon as a venous thrombosis made by imagery diagnosis, peripheral venous blood was taken before treatment with anticoagulants. Then, the blood sample was transferred immediately to hematology laboratory, where plasma was collected by centrifugation at 1,000 rounds/min x 5 min. On this plasma, laboratory tests was quickly carried out and parameters were collected.

2.3.3.3. Main tests used in the thesis

The tests were conducted, in line with standard procedure, in Hematology department, Cho Ray Hospital. Equipments consist of:

- Machine ACL-TOP 500 (Italy), reagents supplied by Hemos IL (Italy).
 - Quantitative measurement of activity of factors VIII, IX, XI and PS by clotting time measuring at wavelength of 671 nm.
 - Quantitative measurement of activity of factors PC, AT III and concentration of D-dimer by colorimetric method at wavelength of 405 nm.
- Machine Sysmex CS2000i (Japan), reagents supplied by Dade Berhing (Germany).
 - Quantification of fibrinogen concentration by Clauss clotting timing at wavelength of 671 nm.
 - Quantification of activated plasminogen, α 2-AP and PAI-1 levels by colorimetric method at a wavelength of 405 nm.
- Centrifuge: Rotina 380 (Germany)

2.4.4. Statistical method

- Data collected in a standard form was processed by Stata 12.0 program at the University of Medicine, Ho Chi Minh City.
- Qualitative variables was scaled by %. Quantitative variable were calculated used mean value, standard deviation.
- Comparison between quantitative variables by t-test.
- Determination of cut-off value was based on ROC curves.
- Univariate regression analysis and multivariate hazard identification.

Chapter 3

OUTCOMES / STUDY FINDINGS

3.1. Patient characteristics

Studied patients have average age of 48.2 y.o; male/female ratio of 1/1.7. Of the 120 patients of DVT, the patient proportion of DVT at lower extremities was highest with 48.3%, followed by cerebral DVT of 43.3%.

3.2. Features of several coagulation factors, physiological anticoagulants, fibrinolysis, antifibrinolytics and D-dimer in patients with DVT

3.3.5. Average values of several coagulation factors, physiological anticoagulants, fibrinolysis, antifibrinolytics and D-dimer

3.2.1.1. *The average value of activity of several coagulation factors*

In patients with DVT: average value of fibrinogen was 3.7 ± 1.3 g/L, factor VIII was $193.9 \pm 89.7\%$ higher than the reference/ control group respectively: 2.8 ± 0.6 g / L; $114.3 \pm 48.5\%$ ($p < 0.01$).

Table 3.1. Comparison of fibrinogen levels and activity of factors VIII, IX, XI in patients with DVT vs reference/ control group

Group Factor	DVT (n=120) X±SD	Control (n=154) X±SD	p
Fibrinogen (g/L)	3.7 ± 1.3	2.8 ± 0.6	< 0.01
Factor VIII (%)	193.9 ± 89.7	114.3 ± 48.5	< 0.01
Factor IX (%)	121.2 ± 57.2	114.2 ± 29.9	> 0.05
Factor XI (%)	102.4 ± 35.1	101.8 ± 23.6	> 0.05

Comment:

The concentration of fibrinogen and factor VIII activity in patients with DVT was significantly higher compared with the control group ($p < 0.01$).

3.2.1.2. *Average value of activity of physiological anticoagulants*

Patients with DVT: the average value of PC was $87.3 \pm 60\%$; of PS was $100.2 \pm 41.5\%$, lower than the control group respectively: $114.9 \pm 32.0\%$ ($p < 0.05$); $116.2 \pm 27.5\%$ ($p < 0.01$).

Table 3.2. Comparison of activity of PS, PC and ATIII of patients with DVT vs control group

Group Factor	DVT (n=120) X±SD	Control (n=154) X±SD	p
PS (%)	100.2±41.5	114.9±32.0	<0.05
PC (%)	87.3±60	116.2±27.5	<0.01
AT III (%)	92.3±27	93.8±12.1	>0.05

Comment:

Decreased activity of PS, PC at significant meaning in patient group versus control group respectively ($p < 0.05$), ($p < 0.01$).

3.2.1.3. Average value of activity of plasminogen, PAI-1 and $\alpha 2$ -AP

Table 3.3. Comparison of plasminogen activity in patients of DVT versus Control group

Group Factor	DVT (n=120) X±SD	Control (n=154) X±SD	p
Plasminogen (%)	116.4±45.9	114.8±23.3	>0.05
PAI-1 (U/ml)	3.2±2.3	2.3±1.6	<0.05
$\alpha 2$ -AP (%)	95.3±34.2	100.4±18.5	>0.05

Comment:

Plasminogen activity had no statistically difference between two groups, DVT patients and Control, $p > 0.05$. However, PAI-1 increase showed a statistically significance of DVT group compared to control group ($p < 0.05$).

3.2.1.4. Average value of D-dimer concentration

Table 3.4. Comparison of D-dimer concentration in patients with DVT versus Control group

Group Factors	DVT (n=120) X±SD	Control (n=154) X±SD	p
D-dimer (ng/ml)	2,079.7±2,394.2	237.4±406.1	<0.01

Comment:

D-dimer concentration of patient group showed a statistically significant increase compared to Control group ($p < 0.01$).

3.2.1.5. Reference range of several coagulation factors, physiological anticoagulants and fibrinolysis in control group

Table 3.5. Average value and reference range (X±2SD) of several coagulation factors, physiological anticoagulants and fibrinolysis in control group (n=154)

Factor \ Value	X	± 2SD	Reference range
Fibrinogen (g/L)	2.8	±1.2	1.6-4
Factor VIII (%)	114.3	±97	17.3-211.3
Factor IX (%)	114.2	±59.8	54.4-174
Factor XI (%)	101.8	±47.2	54.6-149
PS (%)	114.9	±64	50.9-178.9
PC (%)	116.2	±55	61.2-171.2
AT III (%)	93.8	±24.2	69.6-118
PAI-1 (U/ml)	2.3	±3.2	0-5.5
α2-AP (%)	100.4	±37	63.4-137.4
Plasminogen (%)	114.8	±46.6	68.2-161.4

Comment:

Reference range for fibrinogen is 1.6-4 g/L; for factor VIII is 17.3-211.3%; for factor IX is 54.4-174% and for factor XI is 54.6-149%. Reference range for PC is 50.9-178.9%; for PS is 61.2-171.2%; and for ATIII is 69.6-118%. Reference range for PAI-1 is 0-5.5 U/ml; for α2-AP is 63.4-137.4%; and for plasminogen is 68.2-161.4%.

3.3.6. Proportion of patients showing activity increase or decrease of clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolysis

3.2.2.1. Proportion of DVT patients showing increase of activity of clotting factors and antifibrinolytic factors

Table 3.6. Proportion of DVT patients showing increase of activity of clotting factors and antifibrinolytic factors

Factor \ Rate	Increased value > (X+2SD)	Patient number, (%)
Fibrinogen (g/L)	>4	46 (38.3)
Factor VIII (%)	>211.3	47 (39.2)
Factor IX (%)	>174	23 (19.2)
Factor XI (%)	>149	14 (11.7)
PAI-1 (U/ml)	>5.5	30 (25.0)
α 2- AP (%)	>137	14 (11.7)

Comment:

Increased level of fibrinogen is 38.3%. Increased activity of VIII; IX; XI are 39.2%; 19.2% and 11.7% respectively. Increased of PAI-1 level is of 25%, increased activity of α 2-AP is 11.7%.

3.2.2.2. DVT patients showed decreased activity of physiological anticoagulants and fibrinolysis.

Table 3.7. Patients showing decreased activity of physiological anticoagulants and fibrinolysis

Factors \ Rate	Decreased value < (X-2SD)	Patient number, (%)
PC (%)	<61.2	36 (30.0)
PS (%)	<50.9	14 (11.7)
ATIII (%)	<69.6	24 (20.0)
Plasminogen (%)	<68.2	13 (10.8)

Comment:

Decreased activity of PC accounts for 30%. Decreased activity of ATIII is 20%. Decreased activity of factor PS is 11.7%. And decreased activity of plasminogen is 10.8%.

3.2.4. Rate of DVT patients showed changes of one or multifactorial clotting factor, physiological anticoagulants, fibrinolytics

Table 3.8. Patients with venous thrombosis showed activity variation of one or multifactorial of clotting factors, physiological antocoagulants, fibrinolytics according vein sites

Group Number of factors	DVT (n=120), n (%)
0	14 (11.7)
1	24 (20)
2	35 (29.2)
3	30 (25)
4	11 (9.2)
5	3 (2.5)
6	3 (2.5)
Total	120 (100)

Comments:

Of 120 patients with DVT, those who have from 1 to 3 factors account for 74.2%.

3.4. Risks of DVT due to activity variation of several coagulation factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics

3.4.1. Determine cut-off point of several coagulation factors, physiological anticoagulants, fibrinolysis based on ROC curve

By analysis of ROC curve for each factor, cut-off points for 3 factors was determined, consisting of fibrinogen=3.5 g/L (sensitivity=55%, specificity=83.8%); factor VIII=150% (sensitivity=62.5%, specificity=84.4%) and PC=85.5% (sensitivity=59.2%; specificity=88.9%).

Table 3.9. Cut-off points, sensitivity, specificity and ROC area under the curve (AUC) of several factors in DVT patients

Factors	Value	Cut-off point	Sensitivity	Specificity	AUC (CI 95%)	p
Fibrinogen (g/L)		3.5	55	83.8	0.72 (0.65-0.79)	<0.01
Factor VIII (%)		150	62.5	84.4	0.8 (0.73-0.84)	<0.01
PC (%)		85.5	59.2	88.9	0.77 (0.70-0.83)	<0.01

Comment:

The AUC of ROC curve for fibrinogen was 0.72; for factor VIII was 150% and for PC was 85.5% with $p < 0.01$.

3.4.2. Risks of DVT due to increased several clotting factors and antifibrinolytics

Table 3.10. Risks of DVT due to activity increase of several clotting factors and antifibrinolytics

Value Factor	Cut-off point	DVT (n=120)		Control (n=154)		OR CI 95%	P
		Yes n,%	No n,%	Yes n,%	No n,%		
Fibrinogen (g/L)	>5 (*)	17 (14.2)	103 (85.8)	0 -	154 (100)	-	<0.01
	>3.5(**)	64 (53)	56 (47)	20 (13)	134 (87)	7.7 (4.1-14.6)	<0.01
Factor VIII (%)	>150 (*)	75 (62.5)	45 (37.5)	23 (14.9)	131 (85.1)	9.5 (5.1-17.7)	<0.01
	>150(**)	75 (62.5)	45 (37.5)	23 (14.9)	131 (85.1)	9.5 (5.1-17.7)	<0.01
Factor IX (%)	>129 (*)	45 (37.5)	75 (62.5)	43 (27.9)	111 (72.1)	1.5 (0.9-2.7)	>0.05
Factor XI (%)	>121(*)	31 (25.8)	89 (74.2)	27 (17.5)	127 (82.5)	1.6 (0.9-3.1)	>0.05
PAI-1 (U/ml)	>3.5 (*)	59 (49.2)	61 (50.8)	36 (23.4)	118 (76.6)	3.2 (1.8-5.5)	<0.01
α 2-AP (%)	>120 (*)	19 (16)	101 (84)	2 (1.3)	152 (98.7)	14.2 (3.3-128.2)	<0.01

(*): cut-off point value according references, (**) cut-off point value of this study

Comment:

Risks of DVT in patient group having fibrinogen level >3.5 g/L were 7.7 fold higher compared to group of level ≤ 3.5 g/L (OR=7.7; CI

95%; 4.1-14.6), $p < 0.01$; risk of DVT in patient group of factor VIII activity $>150\%$ was 9.5 times higher compared with the group of factor VIII activity $\leq 150\%$ (OR=9.5; CI 95%; 5.1-17.7) at $p < 0.01$.

Compared to Control group, activity of PAI-1 >3.5 U/ml in group of DVT was 3.2 times higher compared with the group of PAI-1 activity ≤ 3.5 U/ml (OR=3.2; CI 95%; 1.8-5.5); the difference showed statistical significance ($p < 0.01$).

Risks of DVT in group of $\alpha 2$ -AP activity $>120\%$ was 14.2 fold higher compared to the $\alpha 2$ -AP activity $\leq 120\%$ (OR=14.2; CI 95%; 3.3-128.2); the difference showed a statistical significance ($p < 0.01$).

3.3.3. Risk of DVT due to decrease of several clotting factors and fibrinolytics

Table 3.11. Risks of DVT due to decrease of activity of several physiological anticoagulants and fibrinolytics

Value Factors	Cut-off point	DVT (n=120)		Control (n=154)		OR CI 95%	P
		Yes n,%	No n,%	Yes n,%	No n,%		
PC (%)	<70 (*)	52 (43.3)	68 (56.7)	5 (3.3)	149 (96.7)	22.8 (8.5-75.5)	<0.01
	<85.5(**)	79 (51)	49 (41)	18 (12)	136 (88)	10.9 (5.7-21.4)	<0.01
PS (%)	<65(*)	21 (17.5)	99 (82.5)	3 (1.9)	151 (98.1)	10.7 (3-56.9)	<0.01
AT III (%)	<80(*)	37 (30.8)	83 (69.2)	12 (7.8)	142 (92.2)	5.3 (2.5-11.7)	<0.01
Plasminogen (%)	<75 (*)	20 (12.5)	100 (87.5)	5 (1.3)	149 (98.7)	5.9 (2.1-20.9)	<0.05

(*): cut-off point according references, (**) cut-off point in this study

Comment:

Risks of DVT in the group of PC activity $<70\%$ was 22.8 fold higher compared to the group of PC activity $\geq 70\%$ (OR=22.8; CI 95%; 8.5-75.5) and PC activity $<85.5\%$ was 10.9 times higher compared to PC activity $\geq 85.5\%$ (OR=10.9; CI 95%; 5.7-21.4); this difference had statistical significance ($p < 0.01$).

Risks of DVT in group of PS activity <65% was 10.7 times higher compared to PS activity $\geq 65\%$ (OR=10.7; CI 95%; 3-56.9); the difference was statistical significance ($p < 0.01$).

Risks of DVT in group of ATIII activity <80% was 5.3 times higher compared to group ATIII activity $\geq 80\%$ (OR=5.3; CI 95%; 2.5-11.7); this difference was statistical significance ($p < 0.01$).

Risks of DVT in group of plasminogen activity <75% was 5.9 fold higher than group of plasminogen activity $\geq 75\%$ (OR=5.9; CI 95%; 2.1-20.9); this difference was statistical significance ($p < 0.05$).

3.3.4. Multivariable logistic regression analysis of independent risk factors affecting DVT disease

Table 3.12. Multivariable logistic regression analysis of independent risk factors affecting DVT disease

Factors	Cut-off point	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR CI 95%	P	OR CI 95%	P
Fibrinogen (g/L)	>5 (*)	-	<0.01	2.3 (1.5-3.5)	<0.01
Factor VIII (%)	>150 (*)	9.5 (5.1-17.7)	<0.01	1.02 (1-1.03)	<0.01
Protein C (%)	<70 (*)	22.8 (8.5-75.5)	<0.01	0.99 (0.97-0.99)	<0.05
Protein S (%)	<65 (*)	10.7 (3-56.9)	<0.01	0.98 (0.97-0.99)	<0.05
PAI-1 (U/ml)	>3.5 (*)	3.2 (1.8-5.5)	<0.01	1.4 (1.2-1.7)	<0.05
α2-AP (%)	>120 (*)	14.3 (3.3-128.2)	<0.01	0.98 (0.97-1)	>0.05
AT III (%)	<80 (*)	5.3 (2.5-11.7)	<0.01	0.99 (0.97-1.02)	>0.05
Plasminogen (%)	<75 (*)	5.9 (2.1-20.9)	0.01	0.98 (0.98-1)	>0.05

(*): cut-off value according to references

Comment:

Based on multivariable logistic regression analysis analysis, of 8 risk variate factors – univariates, only 5 variates remain independent risk values affecting the appearance of DVT disease, they are: fibrinogen (>5 g/L), factor VIII (>150%), PS (<65%), PC (< 70%) and PAI-1 (>3.5 U/ml).

Chapter 4

DISCUSSION

4.2. Characteristic of DVT patients

By analysis and comparison, 120 patients with DVT in this study have no difference compared with other studies on DVT.

4.2. Characteristics of several clotting factors, physiological anticoagulants, fibrinolytics and D-dimer in DVT patients

4.2.1. Average value of activity of several clotting factors, physiological anticoagulants, fibrinolytics and D-Dimer

4.2.1.1. Average value of activity of several clotting factors

- Fibrinogen average concentration:

Findings of the study showed an increase of average level of fibrinogen. This results are consistent with those in studies by authors Huynh Thi Thanh Trang, Nguyen Thi Bich Ngoc.

According to A. Van Hylckama Vlieg, there are several explanations about increased risk of thrombosis due to increased fibrinogen concentration. In addition to inflammation making fibrinogen increase, higher fibrinogen level in older people could be a cause of venous thrombosis, otherwise hereditary factor also contributes into increased fibrinogen level in younger patients.

- Average value of activity of factor VIII:

The findings of study showed an increase of average value in DVT patients. This outcomes are similar to the results of Huynh Thi Thanh Trang, P. L. Lustey.

- Average value of activity of factors IX, XI:

The study results demonstrated a not significant increase of average value of activity for factors IX, XI. These findings are different from Mary Cushman's study.

According to Ida Martinelli, an increased level of fibrinogen and increased activities of factors VIII, IX and XI are risk factors of venous

thrombosis. Increase of these factors is influenced not only by age, inflammation, oral contraceptives, pregnancy, but also by hereditary causes.

Mechanism of how an increase of clotting factors lead to increase of thrombosis risks is still unknown, however a loss of balance of coagulation process due to increased clotting factors would be the most appropriate explanation so far.

4.2.1.2. Average value of activity of several physiological anticoagulants

- Average value of PS activity:

The study findings showed a decrease of average value of activity for PS factor in DVT patients. This result is consistent with study by Do Tien Dung, however different from conclusion of Huynh Thi Thanh Trang and Nguyen Thi Bich Ngoc.

- Average value of PC activity:

The study findings showed a decrease of PC activity in DVT patients. The outcomes are in line with studies by Do Tien Dung, Huynh Thi Thanh Trang, however different from Nguyen Thi Bich Ngoc's study.

- Average value of activity of ATIII:

Results of the study demonstrated that, there was a decrease of ATIII activity in DVT patients. This finding is in line with studies by Do Tien Dung, Huynh Thi Thanh Trang and Nguyen Thi Bich Ngoc.

According to Ida Martinelli: a decrease of PC, PS activities will reduce inhibition of Va and VIIIa; a reduction in ATIII activity will decrease inhibition activated clotting factors, particularly factors Va and Xa, leading to increasing thrombin formation, as consequence increasing venous thrombosis.

4.2.1.3. Average value of plasminogen activity, PAI-1 and α 2-AP

- Average value of plasminogen activity:

The study findings showed unchanged average value of plasminogen in DVT group. This result is similar to Mijam E. Meltzer with comment that role of plasminogen in venous thrombosis is still unclear.

- Average value of PAI-1 level:

The study results showed there was an increase of average value of PAI-1. This finding is consistent with studies by Do Tien Dung, Nguyen Dinh Toan and Mojca Stegnar, although the absolute value in DVT patients in our study is slightly lower.

- Average value of α 2-AP activity:

The study results showed no variation of the average value of α 2-AP in DVT patients. This finding is in line with Mijam E. Meijer's report.

4.2.1.4. Average value of D-dimer concentration:

Our study showed an extreme increase of D-dimer average value in DVT group patients. As we all agree, D-dimer increases when a thrombus is formed inside the vessels. Currently, D-dimer concentration of <500 ng/ml is threshold to eliminate thrombosis.

4.2.1.5. Reference range several clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics in reference group:

The study showed reference range for fibrinogen is 2.8 ± 1.2 g/L, for factor VIII is $114.3 \pm 97\%$, for factor IX is $114.2 \pm 59.8\%$ and for factor XI is $101.8 \pm 47.2\%$.

Compared to Wayne L, reference ranges for fibrinogen, factors IX and XI are comparable. However, reference range for factor VIII in our study showed a significant standard deviation compared to the ranges in overseas studies. This difference can be justified by variability in coagulation test systems between laboratories.

- Several physiological anticoagulants:

The study results showed a reference range for PS is $114.9 \pm 64\%$, for PC is $116.2 \pm 55\%$ and for ATIII is $93.8 \pm 24.2\%$. Compared to normal value of PS, PC and ATIII investigated by Nguyen Ngoc Minh, our results are comparable.

- Several fibrinolytics:

Data in the table 3.17 showed reference range for PAI-1 is 2.3 ± 3.2 U/ml, for α 2-AP is $100.4 \pm 37\%$ and for plasminogen is $114.8 \pm 46.6\%$.

Compared to normal values of PAI-1, α 2-AP and plasminogen published by Nguyen Anh Tri, our results are comparable.

4.2.2. Proportion of patients having increased or decreased changes of activities of clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics

4.2.2.1. Proportion of DVT patients having increased activity of clotting factors and antifibrinolytics

- Proportion of DVT patients with increased fibrinogen level:

Study results showed proportion of DVT patients having increased fibrinogen was 38.3%. The findings are similar to Huynh Thi Thanh Trang (31.25%) but higher those investigated by Pleter W. Kamphuisen (5.7%). The explanation would come from smaller size of our sample.

- Proportion of DVT patients with increased activity of factor VIII:

The study showed proportion of DVT patients having increased activity of factor VIII was 62.5%. The result was similar to other domestic studies, but higher than studies in some other countries (P. Vince J and O' Donnell J).

- Proportion of DVT patients with increased activity of factor IX:

The study showed a proportion of DVT patients who had increased activity of factor IX was 19.2%, compared to those from Astrid van Hyckama Vlieg (18.1%).

- Proportion of DVT patients with increased activity of factor XI:

The study showed a proportion of DVT patients who had increased activity of factor XI was 11.7%. The result was lower to study by Joost C.M. Meijers, which was 21%.

- Proportion of DVT patients having increased PAI-1 activity:

Study showed a proportion of DVT patients who had increased activity of PAI-1 was 25%. Our finding was lower to Mojca Stegnar, which was 40%. However in domestic data, there no report so far on PAI-1 increased activity in DVT patients.

- Proportion of DVT patients with increased α 2- AP activity:

The study provided a proportion of DVT patients with increased α 2-AP activity was 11.7%.

4.2.2.2. Proportion of DVT patients having decreased activity of physiological anticoagulants and fibrinolytics

- Proportion of DVT patients with decreased PS activity:

Study results showed a rate of DVT patients with decreased PS activity was 11.7%. Our result was lower to Huynh Thi Thanh Trang's study of 29.47% and to Mehrdad Payande of 20%. However, according to Amy P. Barger, the decreased PS activity was 3% and by Mateo J was 7.27% only.

- Proportion of DVT patients with decreased PC activity:

Decreased PC activity in DVT patients was 30%. Our finding was comparable to author Huynh Thi Thanh Trang (27.08%). However, compared to some european studies, Amy P. Barger and Mateo J., our result was clearly higher.

- Proportion of DVT patients having decreased ATIII activity:

The study results showed a proportion of DVT patients who have a decreased activity of ATIII was 20%. This finding was lower compared to figures from Huynh Thi Thanh Trang (58.08%), but higher if compared to data from european authors such as Amy P. Barger và Mateo J.

In summary, study results of asian authors showed a high frequency of decreased PS, PC and ATIII, in cotrasts these findings were lower in the european studies in DVT patients. This difference would be explained by ethnic factor, larger sample sizes of european studies (>2,000). It needs multicentre studies, with bigger sample size, in order to provide better comparisons and conclusions, ethnic aspect included.

- Proportion of DVT patients with decreased plasminogen activity:

The study findings showed DVT patients of decreased plasminogen activity was 10.8%. The result was significantly higher than Mateo J which was 0.75%. In our country, we have not seen any report about plasminogen in DVT disease.

4.2.3. Proportion of DVT patients having variation of one or several clotting factors, physiological anticoagulants, fibrinolytics.

The study results showed of 120 DVT patients, the number who have from 1 to 3 factors accounting for 74.2% of cases, in line with study by Fritz that several risk factors usually co-exist in one patient.

4.3. Risks of DVT due to change of activity of several clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics.

4.3.1. Determine cut-off points of several clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics based on ROC curve

Based on analysis of ROC curve for each clotting factor, physiological anticoagulant and fibrinolytic. The cut-off points can be determined for 3 factors, fibrinogen, factor VIII and PC in patients with DVT.

- Cut-off point value of fibrinogen:

Our study showed value of cut-off point for fibrinogen in DVT patients was chosen at 3.5 g/L; equivalent to sensitivity of 55% and specificity of 83.8%.

Comparing with Koster T, Kamphuisen W, Armando Tripodi, their cut-off point for fibrinogen was 5 g/L. In our study, if chosen cut-off point at 5 g/L, sensitivity becomes very low (14.2%) and specificity will be 100%. Among domestic documents, we have not found any report on fibrinogen cut-off point in DVT patients.

- Cut-off point value of factor VIII:

Our study showed value of cut-off point for factor VIII in DVT patients was 150%; equivalent to sensitivity of 62.5% and specificity of 84.4%. Comparing to Koster T, Kraaijenhagen RA, Armado studies, our finding of factor VIII cut-off point in DVT patients is similar (150%).

- Protein C cut-off value:

Our findings showed the cut-off point for PC in DVT patients chosen at 85.5%; in respective with sensitivity of 59.2% and specificity of 88.9%. Compared with study by P. Bucciarelli, the PC cut-off value in our study for DVT patients is similar.

4.3.2. Risks of DVT of increased several clotting factors and fibrinolysis inhibitors

- Risk of DVT related to increased fibrinogen concentration:

The study results showed an increased risk of DVT up to 7.7 fold higher in patient group having fibrinogen >3.5 g/L.

- Risk of DVT related to increased factor VIII activity:

Our study showed the risk of DVT up to 9.5 times higher if the patients had increased activity of factor VIII >150%. This result is similar to those of Amy P. Barger and Armado Tripodi. In our country, we have not seen any report for comparison.

- Risk of DVT related to increased activity of factors IX and XI:

Result of the study did not recognise the risk of DVT at those people who have increased activity of factors IX and XI. However, some data from Astrid van Hylckama, Armado Tripoli, Uri Seligsohn showed there is a risk. So far in country there's no relevant report.

- Risk of DVT related to increased PAI-1 concentration:

Our study showed the risk of DVT in increased PAI-1 cases. This is consistent with study of Mirjam E. Meltzer, indicating an increased risk of venous thrombosis up to 2.2 times higher if PAI-1 increase (OR=2.2).

- Risk of DVT related to increased activity of factor α 2-AP:

The result of study did not show a risk of DVT in patients who have increased α 2-AP activity. This finding is consistent with study by Mirjam E. Meltzer showing increased α 2-AP activity has no relationship with the risk of venous thrombosis, as well as study of J.A. Paramo in post-operative patients.

4.3.2. Risk of DVT related to decreased activity of several physiologic anticoagulants and fibrinolytics

- Risk of DVT related to decreased PC activity:

Study result showed a decreased PC activity is accompanied risks of DVT. This finding is similar with Uri Seligsohn, John H. Griffin and Willem M. Lijfering studies.

- Risk of DVT related to decreased PS activity:

Study result showed a decreased PS activity is accompanied with a Risk of DVT, similar to finding of Uri Seligsohn, John H. Griffin and Willem M. Lijfering.

- Risk of DVT related to decreased activity of ATIII:

Result of the study showed decreased ATIII activity is accompanied with Risk of DVT. Similarly as agreed by finding of Uri Seligsohn, John H. Griffin and Willem M. Lijfering.

- Risk of DVT related to decreased plasminogen activity:

The study finding showed that decreased plasminogen activity contained a risk of DVT, the finding is the same by study of Mirjam E. Meltzer.

4.3.4. Multivariable logistic regression analysis of independent risk factors affecting DVT disease

The results of study showed that there are 5 elements, which remain value of independent risk factors affecting appearance of DVT disease: fibrinogen, factor VIII, PAI-1, PS and PC. In consistent with study of P. Vince Jenkins, S Aito which identified 2 factors, factor VIII and PAI-1, which are independent risk factors causing the DVT disease.

CONCLUSIONS

Through the study of activity of some clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics in 120 patients with DVT, we make some conclusions:

2. In DVT patients, there are changes of some clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics in “direction” of hypercoagulability with manifestations:

Increased average value of clotting factors: fibrinogen was 3.7 ± 1.3 g/L; factor VIII was $193.9 \pm 89.7\%$ and antifibrinolytic factor PAI-1 was 3.2 ± 2.3 U/ml.

Decreased average value of physiological anticoagulants: Protein C was $87.3 \pm 60\%$ and Protein S was $100.2 \pm 41.5\%$.

Of patients having increased activity of some factors, the increase of activity of factor VIII was highest 39.2%; followed by fibrinogen was 38.3%, factor PAI-1 was 25%; factor IX was 19.2%; factor XI was 11.7%; $\alpha 2$ -AP was 11.7%. Decreased activity of factors includes decreased PC was 30%, decreased ATIII was 20%; decreased PS was 11.7% and decreased plasminogen was 10.8%.

2. Risk of DVT related to changes of activity of some clotting factors, physiological anticoagulants and fibrinolytics:

Values of cut-off points for fibrinogen, factor VIII and PC in DVT patients are 3.5 g/L; 150% and 85.5% respectively.

Risk of DVT due to increased activity of factor VIII (>150%) was up to 9.5 times; $\alpha 2$ -AP (>120%) of 24.2 times and PAI-1 (>3.5 U/ml) of 3.2 times. Risk of DVT due to decreased activity of PS (<65%) was up to 10.7 times; PC (<70%) was of 22.8 times; ATIII (<80%) of 5.3 times and plasminogen (<75%) of 5.9 times.

5 independent risk factor affecting DVT disease are: fibrinogen (>5 g/L), factor VIII (>150%), PAI-1 (>3.5 U/ml), PS (<65%) and PC (<70%)

RECOMMENDATIONS

Based on the results obtained from this study, the following recommendations are stated:

1. The tests should be performed: fibrinogen, factor VIII, PS, PC, ATIII, PAI-1, $\alpha 2$ -antiplasmin and plasminogen in patients with DVT to carry out anticoagulant therapy and prevention of recurrence.
2. Increased fibrinogen level, increased activity of factor VIII and PC show useful diagnostic value of DVT => Clinicians should pay attention during patient examination and diagnosis.