

BUỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ BIẾN THỂ GEN Ở NGƯỜI BỆNH HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH NÃO

Nguyễn Minh Tuấn¹, Nguyễn Văn Hương¹
Võ Hồng Khôi^{1,2}, Nguyễn Thị Trang^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu ở người bệnh (NB) huyết khối tĩnh mạch não (HKTMN). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 54 NB ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định HKTMN bằng chụp cộng hưởng từ tĩnh mạch não tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2022 - 7/2023. Sử dụng kỹ thuật Real-time PCR để xác định một số biến thể gen liên quan đến HKTMN. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $43,76 \pm 12,376$; tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới là 8 tuổi; tỷ lệ nam và nữ là tương đương nhau. Kháng đông lupus, tăng homocystein máu và dùng thuốc tránh thai là các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 24,1%, 22,7% và 20,4%. Chưa ghi nhận đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A; đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C có tỷ lệ lần lượt là 31,5% và 40,7%. **Kết luận:** Nghiên cứu này đóng góp thông tin quan trọng về yếu tố nguy cơ và tỷ lệ xuất hiện của các biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu ở NB HKTMN. Để hiểu rõ hơn về đặc điểm của yếu tố nguy cơ trong quần thể người Việt Nam, cần thực hiện thêm các nghiên cứu mở rộng.

Từ khóa: Yếu tố nguy cơ; Huyết khối tĩnh mạch não; Đông máu; Biến thể gen.

INITIAL STUDY ON RISK FACTORS AND GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

Abstract

Objectives: To describe some risk factors and genetic variants related to blood coagulation in patients with cerebral venous thrombosis. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 54 patients whose ages ≥ 18 ,

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang (trangnguyen@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 22/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.480>

were diagnosed with cerebral venous thrombosis by magnetic resonance venography at Bach Mai Hospital and Hanoi Medical University Hospital from June 2022 to July 2023. The Real-time PCR technique was applied to detect some genetic variants associated with cerebral venous thrombosis. **Results:** The average age was 43.76 ± 12.376 ; the average age of the male group was 8 years older than that of the female group; the male/female ratio was equal. Lupus anticoagulant, hyperhomocysteinaemia, and oral contraceptive drugs were risk factors accounting for the highest percentages of 24.1%, 22.7%, and 20.4%, respectively. Mutations in the factor V Leiden and factor II G20210A genes were unrecorded. while mutations in the MTHFR C677T and A1298C genes were 31.5% and 40.7%, respectively. **Conclusion:** This study provides important information on risk factors and the prevalence of gene variants related to blood coagulation in patients with cerebral venous thrombosis. To better understand the characteristics of risk factors in the Vietnamese population, more extensive studies are required.

Keywords: Risk factors; Cerebral venous thrombosis; Blood coagulation; Genetic variant.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết khối tĩnh mạch não là thuật ngữ chỉ hiện tượng tắc nghẽn hoặc hạn chế dòng máu trong các tĩnh mạch não, bao gồm cả hệ thống tĩnh mạch sâu và các tĩnh mạch vỏ não. HKTMN có thể gây ra đột quỵ não, đặc biệt ở người trẻ tuổi. Với tỷ lệ từ 0,5 - 1% trong các trường hợp đột quỵ yêu cầu nhập viện, tỷ lệ tử vong xấp xỉ 5%, và nguy cơ mắc tình trạng tàn tật suốt đời lên tới 20% [1], HKTMN có ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của NB. Thêm vào

đó, thống kê cho thấy số lượng ca mắc mới HKTMN gia tăng từng năm [2], đặt ra thách thức rất lớn đối với hệ thống y tế.

Dù đã có nhiều nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ liên quan đến HKTMN, nhưng vẫn còn một tỷ lệ từ 13 - 25% các trường hợp không thể xác định nguyên nhân cụ thể [3]. Đặc biệt, trong những năm gần đây, vai trò quan trọng của yếu tố di truyền đã được nhấn mạnh hơn trong việc hiểu rõ quá trình phát triển của HKTMN. NB mang các đột biến gen gây ra tình trạng tăng

đông nặng đòi hỏi sử dụng các loại thuốc chống đông đường uống trong thời gian dài.

Vì vậy, để tìm hiểu sâu hơn về vai trò của các đột biến gen trong việc gây ra nguy cơ HKTMN và từ đó xác định phương pháp chẩn đoán và điều trị hiệu quả hơn, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả một số yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu ở NB HKTMN.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 54 NB được chẩn đoán xác định HKTMN điều trị tại Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai và Đơn vị Nội Thần kinh, Khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2022 - 7/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* NB ≥ 18 tuổi; NB được chẩn đoán xác định mắc HKTMN bằng chụp cộng hưởng từ mạch não 1,5 Tesla; NB đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* NB có nhồi máu não, nhồi máu chảy máu não do tắc động mạch não kèm theo; NB có

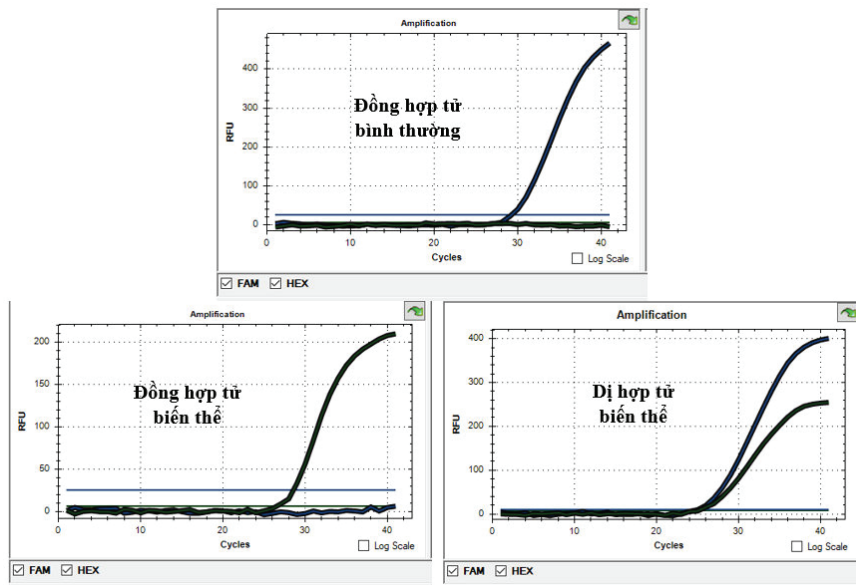
chảy máu não do vỡ dị dạng mạch máu não kèm theo.

2. Phương pháp nghiên cứu

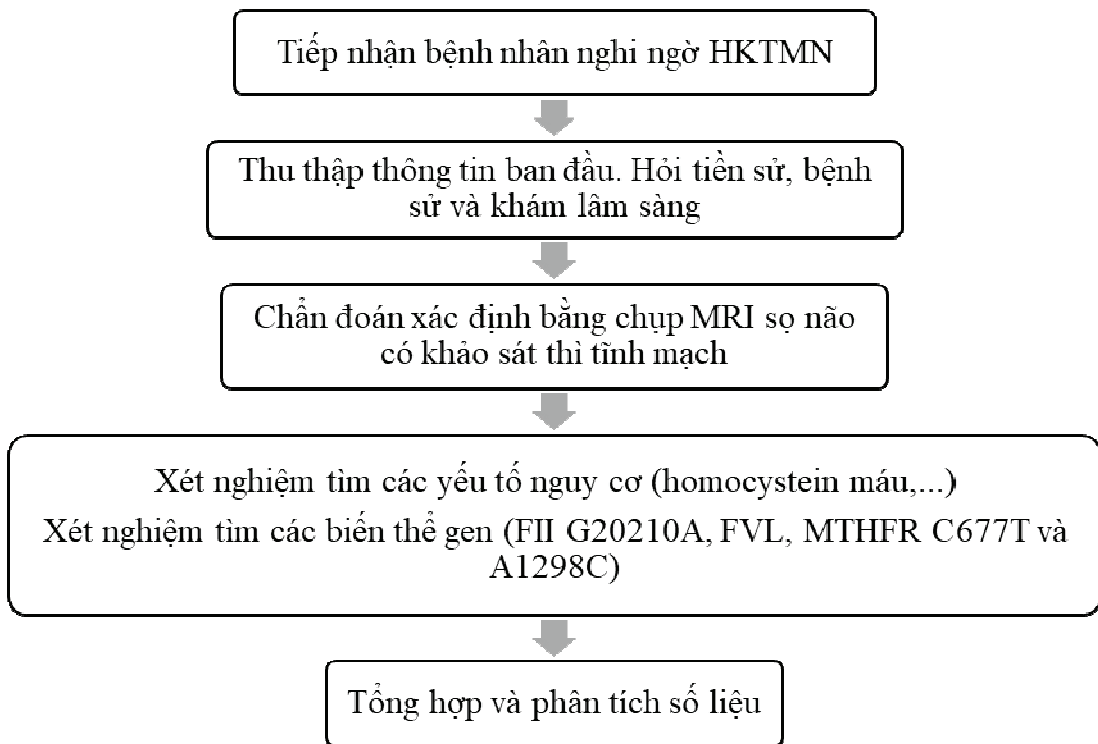
* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 54 ca bệnh được chẩn đoán HKTMN.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Quy trình nghiên cứu:* NB được thu thập các thông tin chung cũng như các thông tin về tiền sử, bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Sau khi được chẩn đoán xác định mắc HKTMN, NB được chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân và xét nghiệm tìm biến thể gen liên quan đến HKTMN. Mẫu máu của NB được tách chiết DNA và đánh giá độ tinh sạch, tiếp đó kỹ thuật real-time PCR được thực hiện bằng bộ kit Folyat (gồm Tag polymerase và hỗn hợp phản ứng chứa các môi cần thiết với 2 đầu dò là HEX và FAM) đạt chuẩn IVD của hãng Lytech (Nga), cuối cùng phần mềm trên máy CFX96 (BioRad) sẽ tự động đọc và phiên giải kết quả; kết quả được hiện thị trên máy như sau: 11 (wild type) là đồng hợp tử bình thường, 12 (heterozygote) là dị hợp tử biến thể và 22 (mutant) là đồng hợp tử biến thể.



Phiên giải kết quả trên máy CFX96.



Quy trình nghiên cứu.

* Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp nhận thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và thông qua Hội đồng tại Trường Đại học Y Hà Nội (Quyết định số 4027/QĐ-ĐHYHN ngày 29/9/2022).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 54 NB, trong đó có 50 NB tại Bệnh viện Bạch Mai và 4 NB tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, thu được kết quả như sau:

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung.

Nhóm tuổi	Số NB n (%)		
	Nam giới n = 26 (48,1)	Nữ giới n = 28 (51,9)	Tổng số n = 54 (100)
18 - 30	3 (5,6)	5 (9,3)	6 (14,8)
31 - 40	5 (9,3)	10 (18,5)	15 (27,8)
41 - 50	8 (14,8)	11 (20,4)	19 (35,2)
51 - 60	5 (9,3)	1 (1,9)	6 (11,1)
≥ 60	5 (9,3)	1 (1,9)	6 (11,1)
Tuổi trung bình	47,88 ± 12,981	39,93 ± 10,632	43,76 ± 12,376
Khoảng tuổi	25 - 73	19 - 74	19 - 74

Trong số 54 NB, tỷ lệ nam và nữ lần lượt là 48,1% và 51,9%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 43,76 ± 12,376; trong đó, tuổi nhỏ nhất là 19, tuổi lớn nhất là 74. Tuổi trung bình của nhóm NB nam là 47,88 ± 12,981 và nhóm NB nữ là 39,93 ± 10,632, tuổi trung bình của nhóm NB nam cao hơn NB nữ có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,018 < 0,05$, độ tin cậy 95%.

2. Các yếu tố nguy cơ HKTMN

Bảng 2. Tương quan yếu tố nguy cơ HKTMN ở cả hai giới.

Yếu tố nguy cơ	Nam n (%)	Nữ n (%)	Tổng n (%)	p
Kháng đông lupus	9 (34,6)	4 (14,3)	13/54 (24,1)	0,081
Tăng homocystein máu	3 (23,1)	2 (22,2)	5/22 (22,7)	0,684
Dùng thuốc tránh thai đường uống	-	11 (39,3)	11/54 (20,4)	-
Tiền sử huyết khối tĩnh mạch	3 (11,5)	4 (14,3)	7/54 (13)	0,543
Vô căn [#]	3 (11,5)	3 (10,7)	6/54 (11,1)	0,629
Thiếu hụt antithrombin III	2 (8,3)	3 (13,)	5/47 (10,6)	0,666
Thiếu hụt protein C	3 (12,)	2 (8,3)	5/49 (10,2)	0,520
Nhiễm trùng thần kinh trung ương	3 (11,5)	2 (7,1)	5/54 (10)	0,663
Thiếu hụt protein S	0 (0)	2 (18,2)	2/22 (9,1)	0,476
Bệnh tuyến giáp	1 (3,8)	3 (10,7)	4/54 (7,4)	0,612
Thiếu máu	2 (7,7)	2 (7,1)	4/54 (7,4)	0,666
Kháng thể kháng cardiodipin	2 (7,7)	2 (7,1)	4/54 (7,4)	0,666
Nhiễm trùng đầu mặt cổ	3 (11,5)	0 (0)	3/54 (6)	0,105
Kháng thể kháng nhân (ANA)	0 (0)	3 (10,7)	3/54 (5,6)	0,237
Tiền sử sảy thai/ nạo hút thai	-	3 (10,7)	3/54 (5,6)	-
Mang thai	-	3 (10,7)	3/54 (5,6)	-
Chấn thương sọ não	1 (3,8)	0 (0)	1/54 (1,9)	0,481
Hội chứng thận hư	1 (3,8)	0 (0)	1/54 (1,9)	0,481
Thời kỳ hậu sản	-	1 (3,6)	1/54 (1,9)	-
U màng não	1 (3,8)	0 (0)	1/54 (1,9)	0,481

[#]Đã bao gồm các yếu tố nguy cơ: Đột biến V Leiden, đột biến yếu tố II và biến thể gen MTHFR C677T

Trong các yếu tố nguy cơ HKTMN, kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 24,1%, 22,7% và 20,4%. Có 11,1% số NB chưa tìm được yếu tố nguy cơ gây bệnh nào. Không

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về tỷ lệ gặp các yếu tố nguy cơ ở cả hai giới (ngoại trừ những yếu tố nguy cơ đặc trưng cho giới gồm: Dùng thuốc tránh thai đường uống, mang thai, thời kỳ hậu sản và tiền sử sảy thai/nạo hút thai).

3. Tỷ lệ một số biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu

Bảng 3. Tỷ lệ các biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu.

Biến thể	Có biến thể			Không có biến thể n (%)	Tổng số
	Dị hợp	Đồng hợp	Chung		
FII G20210A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	54 (100)	
FVL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	54 (100)	
<i>MTHFR</i> 677T	15 (27,8)	2 (3,7)	17 (31,5)	37 (68,5)	54
<i>MTHFR</i> A1298C	21 (38,8)	1 (1,9)	21 (40,7)	32 (59,3)	

Biến thể gen *MTHFR* C677T và A1298C chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt là 31,5% và 40,7%; tỷ lệ gặp đồng hợp tử đột biến *MTHFR* C677T và A1298C là tương đương nhau (3,7% và 1,9%). Không gặp trường hợp nào mang đột biến gen của yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A.

Bảng 4. Tần số đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C.

Kiểu gen	677CC	677CT	677TT
	(Bình thường) n (%)	(Dị hợp) n (%)	(Đồng hợp) n (%)
1298AA (Bình thường)	19 (35,2)	11 (20,4)	2 (3,7)
1298AC (Dị hợp)	17 (31,5)	4 (7,4)	0 (0)
1298CC (Đồng hợp)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)

Có 35,3% trường hợp không mang đột biến. Tỷ lệ gặp đồng hợp tử đột biến C677T và A1298C không cao lần lượt là 3,7% và 1,9%. Có 7,4% trường hợp mang dị hợp tử kết hợp đột biến gen *MTHFR*. Không có trường hợp đồng hợp tử kép và đồng hợp một đột biến kết hợp với dị hợp tử đột biến còn lại.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 54 NB với tuổi trung bình là $43,76 \pm 12,376$, cao hơn so với nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và CS [4] ($p < 0,001$) và Ferro và CS [3] ($p = 0,008$). Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn đối tượng ≥ 18 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm nam giới cao hơn nhóm nữ giới là 8 tuổi, tương đồng với nghiên cứu Ranjan và CS [5]. Tỷ lệ nam và nữ trong nghiên cứu là tương đương nhau và tương tự nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và CS [4] ($p = 0,319 > 0,05$); tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nghiên cứu Ferro và CS [3] ($p = 0,000$) và nghiên cứu của Duman và CS [6] ($p = 0,002$).

Trong các yếu tố nguy cơ HKTMN, chưa tính đến các biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu thì kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu này. Nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và CS cho biết tỷ lệ các yếu tố nguy cơ như sau: Dùng thuốc tránh thai chiếm 38,1% (trong số 84 NB nữ), thiếu hụt protein S, protein C và antithrombin III lần lượt là 24,2%, 18,3% và 12,4%, viêm màng não chiếm 7,8%, các yếu tố

nguy khác chiếm tỷ lệ thấp [4]. Như vậy, so với các nghiên cứu của các tác giả Việt Nam, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng về tỷ lệ dùng thuốc tránh thai và thấp hơn về tỷ lệ thiếu hụt protein S, protein C và antithrombin III. Tỷ lệ các yếu tố tăng đông di truyền trong nghiên cứu của Ranjan và CS chiếm xấp xỉ 50% ở cả hai giới, có 58,9% số NB nữ dùng thuốc tránh thai và tỷ lệ chấn thương sọ não cao hơn ở nam giới (9% so với 1,9%) [5]. Nghiên cứu của Ferro và CS cho biết có 54,2% dùng thuốc tránh thai và 22,4% liên quan đến tăng đông di truyền [3]. Có thể thấy rằng tỷ lệ dùng thuốc tránh thai ở phụ nữ Việt Nam thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu ở châu Âu và Bắc Mỹ nhưng vẫn là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây HKTMN ở phụ nữ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về tỷ lệ gặp các yếu tố nguy cơ ở cả hai giới trong nghiên cứu của chúng tôi (ngoại trừ những yếu tố nguy cơ đặc trưng cho giới gồm: Dùng thuốc tránh thai đường uống, mang thai, thời kỳ hậu sản và tiền sử sảy thai/nạo hút thai). Có sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ HKTMN ở nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu ở trong nước cũng như ngoài nước. Điều này có thể do cỡ mẫu

nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và chưa mang tính đại diện, sự khác biệt giữa chủng tộc cũng như các hạn chế về mặt xét nghiệm.

Hai phân tích gộp trên cỡ mẫu rất lớn của Green và CS và Marjot và CS đã chỉ ra đột biến yếu tố prothrombin (FII) G20210A và đột biến yếu tố V Leiden làm tăng nguy cơ mắc HKTMN lên gấp 5,5 và 2,5 lần; nguy cơ tương đối có xu hướng cao hơn so với nhóm nhồi máu não động mạch [7]. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A, trong khi theo nghiên cứu của Duman và CS tỷ lệ đồng hợp tử đột biến V Leiden và tỷ lệ đột biến FII lần lượt là 5,1% (37/729) và 2,6% (19/729) [6], thậm chí trong nghiên cứu của Ranjan và CS, tỷ lệ gặp hai đột biến này đều xấp xỉ 50% [5]. Điều này có thể giải thích do sự khác biệt về chủng tộc, hai đột biến này gặp chủ yếu ở chủng tộc da trắng và thấp hơn ở chủng tộc gốc Á và gốc Phi [8, 9], hơn nữa cỡ mẫu của nghiên cứu này chưa đủ lớn.

Hai đột biến C677T và A1298C của gen *MTHFR* làm giảm hoạt tính của enzym Methylentetrahydrofolat reductase (MTHFR) - xúc tác cho phản ứng khử homocystein thành methionin, từ đó gây tăng homocystein máu. Đột biến

C677T đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ gây HKTMN, đồng hợp tử đột biến này làm giảm 75% hoạt tính của enzym MTHFR trong khi dị hợp tử kết hợp đột biến C677T và A1298C gây giảm 52% hoạt tính enzym. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến gen *MTHFR* C677T là 31,5%, tương tự nghiên cứu của Gogu và CS (38,59%, $p = 0,283$) [10]; tỷ lệ đột biến A1298C là 40,7%, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Gogu và CS (14,03%, $p = 0,000$) [10]. Đồng hợp tử C677T chiếm 3,7% tương tự nghiên cứu của Duman và CS là 6,3% ($p = 0,583 > 0,05$) [6]; dị hợp tử kết hợp hai đột biến chiếm 7,4%. Hiện nay, các nghiên cứu đang tiếp tục được thực hiện để xác định mối liên quan giữa đột biến A1298C với HKTMN.

Nghiên cứu góp phần làm rõ những khía cạnh quan trọng về HKTMN và là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về các yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng cỡ mẫu nghiên cứu và sự đa dạng về địa lý có thể ảnh hưởng đến tính chính xác của kết quả. Tiếp tục nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn và sự quan tâm đến mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và biến thể gen sẽ giúp chúng ta có cái nhìn toàn diện hơn về tình trạng này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 54 NB, tuổi trung bình là $43,76 \pm 12,376$, tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới 8 tuổi, tỷ lệ nam và nữ tương đương nhau. Kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai là các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 24,1%, 22,7% và 20,4%. Có 11,1% số NB chưa tìm được yếu tố nguy cơ gây bệnh nào.

Chưa ghi nhận đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A trong nghiên cứu. Đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt là 31,5% và 40,7%, tỷ lệ dị hợp tử kép là 7,4%.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu nghiên cứu các yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan đến HKTMN. Kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai đã được xác định là những yếu tố quan trọng. Sự tương quan giữa tuổi tác và sự đa dạng của các đột biến gen thể hiện tầm quan trọng của việc hiểu rõ hơn về bản chất phức tạp của HKTMN. Cần tiếp tục nghiên cứu để khám phá thêm về sự tương quan này và áp dụng kết quả vào thực tế lâm sàng.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn ban lãnh đạo Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai và

Khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cũng như các đồng nghiệp đã hết lòng hỗ trợ chúng tôi và 54 NB đã đồng ý tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, et al. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28(1):39-44. DOI: 10.1159/000215942.

2. Zhou LW, Yu AXY, Ngo L, Hill MD, Field TS. Incidence of cerebral venous thrombosis: A population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Stroke.* 2023; 54(1):169-177. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.039390.

3. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. ISCVT investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004; 35(3):664-670. DOI: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.

4. Trịnh Tiến Lực. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não. *Luận văn Tiến sỹ Y học.* Trường Đại học Y Hà Nội. 2020.

5. Ranjan R, Ken-Dror G, Martinelli I, et al. Age of onset of cerebral venous thrombosis: The BEAST study. *Eur Stroke J*. 2023; 8(1):344-350. DOI: 10.1177/23969873221148267
6. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: The VENOST Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26(8):1848-1857. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020.
7. Green M, Styles T, Russell T, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018; 169:15-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.005.
8. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998; 79(4): 706-708.
9. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. 1997; 277(16):1305-1307.
10. Gogu AE, Jianu DC, Dumitrascu V, et al. MTHFR gene Polymorphisms and cardiovascular risk factors, clinical-imagistic features and outcome in cerebral venous sinus thrombosis. *Brain Sciences*. 2021; 11(1):23. DOI: 10.3390/brainsci11010023.