

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG XÉT NGHIỆM HPIA PHÁT HIỆN KHÁNG THỂ KHÁNG YẾU TỐ 4 TIỂU CẦU TRÊN BỆNH NHÂN SAU TIÊM VẮC-XIN PHÒNG COVID-19

Nguyễn Thị Tuyết Mai^{1*},
Dương Hải Yến², Vũ Minh Phương²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu ứng dụng xét nghiệm HPIA phát hiện kháng thể kháng PF4 trên người bệnh sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19.

Đối tượng: 35 bệnh nhân có lâm sàng nghi ngờ mắc bệnh lí giảm tiểu cầu huyết khối do vắc-xin phòng COVID-19, điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 7/2021 đến tháng 12/2021.

Kết quả: Mật độ quang giếng “blank” trung bình là $0,041 \pm 0,004$ nằm trong khuyến cáo của nhà sản xuất (dưới 0,06); mật độ quang giếng R6 mỗi lần xét nghiệm đều nằm trong dải khuyến cáo của nhà sản xuất; chứng R7a và R7b đều cho kết quả âm tính và dương tính (phù hợp với giá trị chứng âm, chứng dương). Mật độ quang trung bình của nhóm có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính khác nhau có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Xét nghiệm HPIA phát hiện được kháng thể kháng PF4 ở cả bệnh nhân HIT và VITT.

Kết luận: Xét nghiệm HPIA được tiến hành trên bệnh nhân nghi ngờ VITT tại Bệnh viện Bạch Mai đáp ứng các yêu cầu về kĩ thuật thực hiện xét nghiệm.

Từ khóa: Kháng thể kháng PF4, xét nghiệm HPIA, VITT.

ABSTRACT

Objective: An applied research on HPIA test to detect anti - PF4 antibodies in patients after vaccination against COVID-19.

Subjects: 35 patients with clinical suspicion of thrombocytopenia due to COVID-19 vaccine, treated at Bach Mai Hospital, from July 2021 to December 2021.

Results: The average “blank” optical density was 0.041 ± 0.004 within the manufacturer’s recommendation (below 0.06); controls R7a and R7b both gave negative and positive results (consistent with negative and positive control values). The mean optical density of the group with positive and negative HPIA tests was statistically significant, with $p < 0.05$. The HPIA test detected PF4 antibodies in both HIT and VITT patients.

Conclusion: HPIA test conducted on patients with suspected VITT at Bach Mai Hospital met the technical requirements for testing.

Keywords: Anti - PF4 antibody, HPIA test, VITT.

Chịu trách nhiệm nội dung: Nguyễn Thị Tuyết Mai, Email: maingn09@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023; mời phản biện khoa học: 2/2023; chấp nhận đăng: 14/4/2023

¹ Trường Đại học Y Hà Nội.

² Bệnh viện Bạch Mai.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Yếu tố 4 tiểu cầu (Platelet factor 4 - PF4) còn được gọi là yếu tố chống heparin, có tác dụng trung hòa hoạt tính chống đông máu của heparin. Kháng thể kháng PF4 có khả năng hoạt hóa tiểu cầu quá mức, dẫn đến các biến chứng giảm tiểu cầu, gây huyết khối. Kháng thể kháng PF4 được

phát hiện trong máu ở các bệnh nhân (BN) mắc bệnh lí giảm tiểu cầu do heparin (heparin induced thrombocytopenia - HIT) hoặc giảm tiểu cầu huyết khối do vắc-xin phòng COVID-19 (Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia - VITT). Cơ chế bệnh sinh của hai bệnh lí HIT và VITT đều có liên quan đến kháng thể kháng PF4. Nhưng để phát hiện sự có mặt của kháng thể kháng PF4

ở mỗi tình trạng bệnh lí nêu trên, cận lâm sàng lại phải sử dụng đến những phương pháp xét nghiệm khác nhau. Các xét nghiệm “nhẹ” nhằm phát hiện kháng thể kháng PF4 đang có trên thị trường gồm: xét nghiệm miễn dịch tăng cường latex (HemosIL HIT-Ab [PF4-H]), xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang (HemosIL AcuStar HIT-IgG), xét nghiệm miễn dịch gel hạt (xét nghiệm kháng thể ID-PaGIA Heparin/PF4), xét nghiệm miễn dịch dòng bên (STic Expert HIT [Diagnostica Stago])... Tuy nhiên, trong các xét nghiệm này, có những xét nghiệm có độ nhạy gần như bằng không khi thực hiện phát hiện kháng thể kháng PF4 trên các BN mắc VITT.

Tại Việt Nam, để phát hiện kháng thể kháng PF4 trên người bệnh HIT, cận lâm sàng chủ yếu sử dụng các xét nghiệm HIT “nhẹ”, như xét nghiệm HIT-Ab bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục hoặc HIT-IgG bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang. Như trên đã đề cập, các xét nghiệm này không phát hiện được kháng thể kháng PF4 ở BN VITT. Vì thế, để phát hiện kháng thể kháng PF4 ở BN VITT, nên phải xét nghiệm chẩn đoán HIT bằng phương pháp ELISA và kết quả dương tính được coi là một tiêu chuẩn quan trọng trong chẩn đoán VITT.

VITT là một biến chứng nặng, xuất hiện sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19 với tỉ lệ mắc khoảng 1/263.000 người (3,8 phần triệu) [1]. Bệnh có tỉ lệ tử vong cao nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Góp phần nâng cao năng lực chẩn đoán với các trường hợp mắc bệnh lí VITT, chúng tôi triển khai nghiên cứu này nhằm ứng dụng xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng PF4 trong phức hợp heparin - PF4 bằng phương pháp ELISA (xét nghiệm HPIA) trên BN sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

35 BN (gồm 21 BN nữ và 14 BN nam) có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ VITT, được chỉ định làm xét nghiệm HPIA, tại Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 7/2021 đến tháng 12/2021.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN tiêm vắc-xin phòng COVID-19 mũi 1 (30 BN tiêm vắc-xin loại adenovirus, 5 BN tiêm vắc-xin loại mRNA). Tháng đầu sau tiêm vắc-xin, BN xuất hiện các biểu hiện nghi ngờ VITT (như tiểu cầu giảm dưới 150 G/l và/

hoặc huyết khối); BN \geq 16 tuổi; BN có hồ sơ bệnh án đủ thông tin nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN có triệu chứng nghi ngờ VITT nhưng không làm xét nghiệm HPIA; BN làm xét nghiệm HPIA nhưng không có tiền sử tiêm vắc-xin phòng COVID-19; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.
- Biến số nghiên cứu:
 - + Đặc điểm về xét nghiệm HPIA: mật độ quang giếng blank, R6, R7a, R7b, cutoff, nhóm xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính.
 - + So sánh một số xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng PF4 ở nhóm BN chẩn đoán HIT và VITT.
 - Nguyên lí xét nghiệm HPIA: kháng thể kháng phức hợp Heparin-PF4 trong huyết thanh hoặc huyết tương BN được cố định trong các giếng microplate phủ sẵn kháng nguyên Heparin-PF4. Sau đó, kháng thể HIT bị cố định sẽ phản ứng với kháng thể lớp IgG gắn men peroxidase. Men peroxidase phản ứng với TMB substrate để tạo màu đặc trưng (để kết thúc phản ứng, người ta dùng một acid mạnh). Cường độ màu trong giếng microplate (đo bằng máy ELISA tại bước sóng 450 nm) sẽ tương ứng với nồng độ kháng thể HIT - IgG trong huyết thanh BN.
 - Bệnh phẩm xét nghiệm: máu toàn phần chống đông bằng natri citrat 3,2%.
 - Hóa chất: 1 kit xét nghiệm ASSERACH-ROM HPIA-IgG của hãng Stago gồm:
 - + Giếng phản ứng (R1): 3 x 2 strip (mỗi thanh strip chứa 8 giếng), được phủ bằng phức hợp heparin (cộng hóa trị).
 - + Anti-IgG-Peroxidase (R2): 6 lọ x 2 ml, chứa kháng thể của dê kháng kháng thể IgG người kết hợp với peroxidase.
 - + TMB (R3): 6 lọ x 8 ml, tetramethylbenzidin nồng độ < 1%
 - + Dilution Buffer (R4): 3 lọ x 30 ml, dung dịch đệm citrate có chứa huyết thanh dê.
 - + Washing solution (R5): 1 lọ x 50 ml, dung dịch rửa đậm đặc gấp 20 lần.
 - + HPIA-IgG Reference (R6): 3 lọ x 1 ml, chứa các kháng thể phản ứng với các phức hợp heparin-PF4.

- + Control 1 (R7a): 3 lọ x 1 ml, huyết tương người đông khô (chứng âm).
- + Control 2 (R7b): 3 lọ x 1 ml, chứa kháng thể phản ứng với phức hợp heparin-PF4 (chứng dương).
- + Khung gắn các giếng nhựa: 1 cái.
- + Tấm phủ khay: 1 cái.

- Dụng cụ, máy móc: máy ly tâm ống mẫu (trên 2.000g); máy lắc (vortex); máy rửa; máy lọc (màng 450 nm); găng tay; pipet đơn kênh 10 µl và 1.000 µl; pipet 8 kênh + máng nhựa; đầu côn (10 µl, 200 µl và 1.000 µl); đồng hồ bấm giây; ống nhựa sạch; thìa khuấy thủy tinh, bình thủy tinh; khăn giấy khô...

- Các bước thực hiện xét nghiệm:

Bước 1: Phân phối vào các giếng trên kit		
Bước 2: cố định các kháng thể HPIA	Mẫu test	200 mcl
	Đậy nắp các giếng và ủ trong 1 tiếng ở nhiệt độ (18 - 25°C)	
Bước 3: Rửa tất cả các giếng 5 lần bằng R5; sau đó, ngay lập tức tiếp tục bước tiếp theo		
Bước 4: Cố định liên hợp kháng thể - kháng kháng thể	Hóa chất R2	200 mcl
	Đậy nắp các giếng và ủ trong 1 tiếng ở nhiệt độ (18 - 25°C)	
Bước 5: Rửa tất cả các giếng 5 lần bằng R5, sau đó lập tức bấm đồng hồ hẹn giờ và bắt đầu bước tiếp theo		
Bước 6: Nhuộm màu	Hóa chất R3	200 mcl
	Ủ mỗi giếng ở nhiệt độ 18-25°C đúng 5 phút, sau đó thêm acid	
	H ₂ SO ₄ 1M	50 mcl
Bước 7: Xoay đều micro-plate để trộn các thành phần sau khi đã bổ sung acid vào tất cả các giếng		
Bước 8: Đợi 15 phút, sau đó đo độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 450 nm trong vòng 1 giờ. Điều chỉnh máy đọc về Zero ở giếng Blank		

- Nhận định kết quả:

+ Kết quả đo mật độ quang (OD) của R6 phù hợp với giá trị được công bố trong insert của kit xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm luôn luôn phải được diễn giải cùng với tình trạng lâm sàng và động học của tiểu cầu.

+ Tất cả kết quả xét nghiệm có OD lớn hơn X% so với giá trị R6 được coi là dương tính (giá trị X được quy định trong insert của kit).

+ Tất cả kết quả xét nghiệm có OD nhỏ hơn hoặc bằng X% giá trị của R6 được coi là âm tính (bình thường). Tuy nhiên, vì nồng độ kháng thể kháng heparin-PF4 có thể tăng nhanh, nếu nghi ngờ (có OD gần với mức dương tính) nên lấy lại mẫu để xét nghiệm.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm thống kê y sinh học.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Mật độ quang của BN làm xét nghiệm HPIA.

Mật độ quang	Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất	Khuyến cáo
Blank	0,041 ± 0,004	0,038	0,046	< 0,06
R6	1,832 ± 0,176	1,625	2,052	Theo từng lô
Cutoff	0,191 ± 0,0157	0,175	0,215	Tính theo R6
HPIA dương tính	1,63 ± 0,52	0,978	2,132	Trên cut-off
HPIA âm tính	0,055 ± 0,029	0,015	0,123	Dưới cut-off

Mật độ quang giếng “blank” thấp và giếng tham chiếu (R6) phù hợp với dải tham chiếu của nhà sản xuất. Các BN có xét nghiệm HPIA dương tính thì có giá trị OD trung bình cao hơn ngưỡng cut-off (trong đó, BN có giá trị OD cao nhất là 2,132, thấp nhất là 0,978); các BN có xét nghiệm HPIA âm tính thì có giá trị OD trung bình thấp hơn ngưỡng cut-off (trong đó, BN có giá trị OD cao nhất là 0,123, thấp nhất là 0,015).

- Tỷ lệ BN có xét nghiệm HPIA dương tính, âm tính (n = 35):

+ Xét nghiệm HPIA dương tính: 5 BN (14,3%).

+ Xét nghiệm HPIA âm tính: 30 BN (85,7%).

Trong số 35 BN biểu hiện lâm sàng nghi ngờ mắc VITT được chỉ định xét nghiệm HPIA trong nghiên cứu, có 5 BN (14,3%) cho kết quả xét nghiệm HPIA dương tính.

Bảng 2. So sánh OD trung bình ở BN có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính.

So sánh	HPIA (+)	HPIA (-)	p
OD	1,63 ± 0,52	0,055 ± 0,028	0,000
Số BN	5	30	

Giá trị OD trung bình ở các BN có HPIA dương tính là 1,63 ± 0,52; ở các BN có HPIA âm tính là 0,055 ± 0,028, khác biệt có ý nghĩa với p < 0,05.

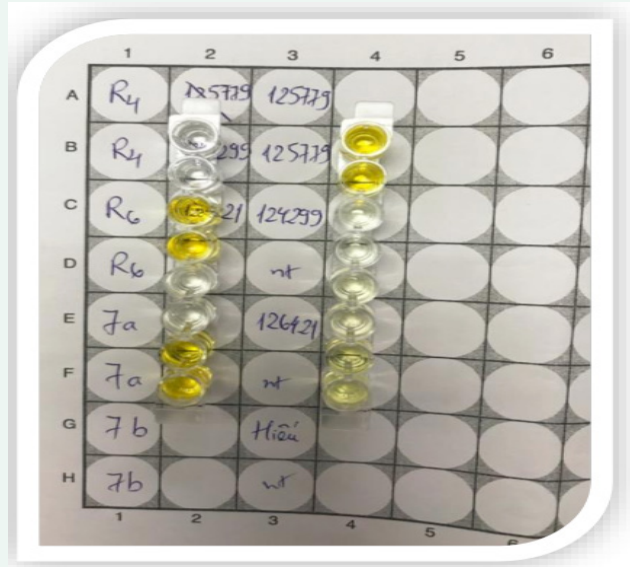
Bảng 3. So sánh xét nghiệm Asserachrom® HPIA - IgG và HIT-Ab.

Ca bệnh	HPIA	HIT-Ab
Ca bệnh 1 (VITT)	Dương tính	Âm tính
Ca bệnh 2 (VITT)	Dương tính	Âm tính
Ca bệnh A (HIT)	Dương tính	Dương tính
Ca bệnh B (HIT)	Dương tính	Dương tính

Xét nghiệm HPIA phát hiện được kháng thể kháng PF4 ở cả BN mắc HIT và mắc VITT. Trong khi đó, xét nghiệm HIT-Ab chỉ phát hiện được kháng thể kháng PF4 ở các BN có chẩn đoán HIT.

- Kết quả một số BN làm xét nghiệm HPIA:

Hình ảnh một số BN làm xét nghiệm HPIA (trang bên) thể hiện: strip 2 có 8 giếng theo thứ tự gồm 2 giếng blank R4, 2 giếng R6, 2 giếng R7a, 2 giếng R7b; strip 3 có 8 giếng, gồm 4 BN, mỗi BN tương ứng với 2 giếng. Giếng R6 và giếng R7b có màu vàng, là thể hiện kết quả xét nghiệm dương tính.



Một số hình ảnh BN làm xét nghiệm HPIA (giếng màu vàng thể hiện kết quả xét nghiệm dương tính, giếng màu trắng là âm tính).

4. BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy, mật độ quang giếng “blank” trung bình là 0,041 ± 0,004, thấp nhất là 0,038 và cao nhất là 0,046. Theo khuyến nghị, mật độ quang của giếng “blank” phải nhỏ hơn 0,06. Như vậy, mật độ quang giếng “blank” trong nghiên cứu này đáp ứng theo khuyến nghị của nhà sản xuất, đồng nghĩa với việc các điều kiện thực hiện xét nghiệm, như nhiệt độ và quá trình rửa đã đáp ứng các yêu cầu về kĩ thuật. Giá trị mật độ quang giếng R6 trung bình là 1,832 ± 0,176, thấp nhất là 1,625, cao nhất là 2,052, phù hợp với dải tham chiếu được nhà sản xuất cung cấp theo hướng dẫn sử dụng từng lô hóa chất. Giá trị đo ở giếng R7a và R7b đều cho kết quả âm tính và dương tính, phù hợp với giá trị chứng âm, chứng dương. Điều này chỉ ra, quy trình thực hiện xét nghiệm HPIA đạt yêu cầu về kĩ thuật.

Kết quả bảng 1 cho thấy, BN có xét nghiệm HPIA dương tính thì có giá trị OD trung bình cao hơn ngưỡng cut-off (với $p < 0,05$); trong đó, BN có giá trị OD cao nhất là 2,132, thấp nhất là 0,978. Như vậy, giá trị OD của BN cho kết quả dương tính rõ (trong đó có những BN thấy OD > 2).

Theo một số nghiên cứu, BN có OD > 2 thì có thể khẳng định chẩn đoán mắc VITT mà không cần thực hiện xét nghiệm chức năng [2], [3]. Nghiên cứu của Palaiodimou L trên 492 nhân viên y tế tiêm vắc-xin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222; AstraZeneca) thì có 6 người cho kết quả xét nghiệm kháng thể kháng PF4 dương tính, nhưng triệu chứng lâm sàng ổn định, xét nghiệm số lượng tiểu cầu thấy bình thường [4]. Salih F và cộng sự thực hiện nghiên cứu kiểm tra huyết thanh 281 người tiêm một trong hai loại vắc-xin phòng COVID-19, kết quả tìm thấy kháng thể kháng PF4 ở cả hai nhóm (7% người nhận ChAdOx1 và 8% người nhận vắc-xin mRNA BNT162b2) [5]. Xét nghiệm hồi cứu ở những cá nhân đã có sẵn huyết thanh trước khi tiêm phòng, thấy một số trường hợp dương tính trước khi tiêm và một số trường hợp âm tính. Hầu hết các trường hợp dương tính đều yếu (OD từ 0,5-1), không có kháng thể nào kích hoạt tiểu cầu và không BN nào có triệu chứng hoặc giảm tiểu cầu. Những kháng thể này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Bảng 2 cho thấy, mật độ quang trung bình ở các BN có xét nghiệm HPIA dương tính là $1,63 \pm 0,52$, ở các BN có xét nghiệm HPIA âm tính là $0,055 \pm 0,028$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, các BN có xét nghiệm HPIA dương tính thì có mật độ quang cao hơn các BN xét nghiệm HPIA âm tính, khác biệt với $p < 0,05$.

Theo bảng 3, xét nghiệm HPIA phát hiện kháng thể kháng PF4 ở cả BN mắc HIT và mắc VITT, trong khi đó, xét nghiệm HIT-Ab chỉ phát hiện được kháng thể kháng PF4 ở BN mắc HIT. Theo nhiều nghiên cứu, các xét nghiệm “nhạy” thường âm tính đối với BN mắc VITT và không được sử dụng để chẩn đoán VITT do

độ nhạy kém [6], [7], [8]. Các xét nghiệm HIT “nhạy” hiện có trên thị trường, như xét nghiệm miễn dịch tăng cường latex (HemosIL HIT-Ab (PF4-H), xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang (HemosIL AcuStar HIT-IgG), xét nghiệm miễn dịch gel hạt (xét nghiệm kháng thể ID-PaGIA Heparin/PF4), xét nghiệm miễn dịch dòng bên (STic Expert HIT [Diagnostica Stago])... Trong đó, xét nghiệm HIT-Ab là xét nghiệm có độ nhạy gần như bằng không trong phát hiện kháng thể kháng PF4 ở BN mắc VITT. Do đó, nó không được sử dụng để chẩn đoán VITT. Ngược lại, xét nghiệm HPIA có thể phát hiện được kháng thể kháng PF4 trong cả VITT và HIT với độ nhạy cao (trên 90%) [6] nên có tính ứng dụng cao. Do vậy, xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA) là xét nghiệm sàng lọc được khuyến nghị [7].

Các xét nghiệm ELISA PF4/polyanion thương mại thường dương tính với VITT, đặc biệt là ELISA miễn dịch (PF4/polyvinyl sulfonate [PVS]). Trong các báo cáo sơ bộ, những người mắc VITT có chỉ số mật độ quang học (OD) cao, trong khoảng từ 2,00 đến 3,00 (thậm chí cao hơn), đủ để xác định chẩn đoán VITT (đặc biệt trong trường hợp không tiếp xúc gần với heparin) [3], [9]. Ở những BN có OD cao, không cần khẳng định chẩn đoán bằng xét nghiệm giải phóng serotonin (SRA). Một nghiên cứu đánh giá các xét nghiệm ELISA cho thấy, không có phương pháp ELISA đơn lẻ nào phát hiện được tất cả các trường hợp mắc VITT [7]. Một số kết quả âm tính giả đã được báo cáo với xét nghiệm ELISA PF4/heparin và PF4/PF4/phân giải tiểu cầu.

Các BN xét nghiệm HPIA với mỗi strip gồm 8 giếng (tương ứng với một cột), cột đầu tiên theo thứ tự từ A đến H, trong đó, 2 giếng (A, B) là blank, 2 giếng (C, D) là R6, 2 giếng (E, F) là R7a, 2 giếng (G,H) là R7b. Cột thứ 2 là của BN, mỗi BN được làm trên 2 giếng, mỗi strip sẽ làm được cho 4 BN. Kết quả cho thấy, các giếng R6 và R7b (BN đầu tiên) ở cột thứ 2 có màu vàng khác với các giếng còn lại. Khi tiến hành đo mật độ quang trên máy ELISA bước sóng 450 nm, các giếng này đều có

mật độ quang cao, tương ứng với kết quả dương tính (phản ứng ELISA sẽ dương tính khi màu sắc trong các giếng thay đổi). Vì vậy, với mỗi lần làm xét nghiệm ELISA, luôn phải làm cùng chứng dương và chứng âm, nếu giếng của BN có màu vàng thể hiện dương tính, mức độ vàng khác nhau thể hiện được nồng độ kháng thể khác nhau trong mẫu bệnh phẩm. Bằng mắt thường, có thể sơ bộ kết luận được xét nghiệm ELISA, nhưng để khẳng định xét nghiệm, cần phải tiến hành đo mật độ quang của các mẫu bệnh phẩm trên máy ELISA bước sóng 450 nm. Mật độ quang của mẫu bệnh phẩm càng cao, chứng tỏ nồng độ kháng thể kháng PF4 trong mẫu bệnh phẩm càng lớn, tương ứng với màu sắc của các giếng càng đậm. Xét nghiệm ELISA được trả theo phương pháp định tính (tức là xét nghiệm dương tính hoặc âm tính). Tuy nhiên, kết quả có thể định lượng được dựa trên mật độ quang. Do vậy, đây được coi là một xét nghiệm bán định lượng.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 35 BN có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ VITT, được chỉ định làm xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng PF4 bằng xét nghiệm HPIA, tại Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 7/2021 đến tháng 12/2021, kết luận:

Xét nghiệm HPIA bảo đảm các tiêu chuẩn về kĩ thuật: mật độ quang giếng “blank” trung bình là $0,041 \pm 0,004$ nằm trong khuyến cáo của nhà sản xuất (dưới 0,06); mật độ quang R6 mỗi lần xét nghiệm đều nằm trong dải khuyến cáo của nhà sản xuất; chứng R7a và R7b đều cho kết quả âm tính và dương tính (phù hợp với giá trị chứng âm, chứng dương). Mật độ quang trung bình của các BN có xét nghiệm HPIA dương tính và âm tính thì khác nhau có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pishko A.M, Cuker A (2021), “Thrombosis After Vaccination With Messenger RNA-1273: Is this Vaccine-Induced Thrombosis and Thrombocytopenia or Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome?”, *Ann Intern Med.*, 174 (10): 1468-1469. doi:10.7326/M21-2680.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T.E, Weisser K, Kyrle P.A, Eichinger S (2021), “Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination”, *N Engl J Med.*, 384 (22): 2092-2101. doi:10.1056/NEJMoa2104840.
3. Schultz N.H, Sørvoll I.H, Michelsen A.E, et al (2021), “Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination”, *N Engl J Med.* 384 (22): 2124-2130. doi:10.1056/NEJMoa2104882.
4. Palaiodimou L, Stefanou M.I, Katsanos A.H, et al (2021), “Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Thrombotic Events After Vector-Based COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Neurology*, 97 (21): e2136-e2147. doi:10.1212/WNL.0000000000012896.
5. Salih F, Schönborn L, Kohler S, et al (2021), “Vaccine - Induced Thrombocytopenia with Severe Headache”, *N Engl J Med.*, 385 (22): 2103-2105. doi:10.1056/NEJMc2112974.
6. Klein N.P, Lewis N, Goddard K, et al (2021), “Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination”, *JAMA*, 326 (14): 1390. doi:10.1001/jama.2021.15072.
7. Sørvoll I.H, Horvei K.D, Ernstsen S.L, et al (2021), “An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination”, *J Thromb Haemost.*, 19 (7): 1813-1818. doi:10.1111/jth.15352.
8. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, et al (2021), “Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2”, *Blood*, 138 (4): 299-303. doi:10.1182/blood.2021012217.
9. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S (2021), “Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination”, *N Engl J Med*, 384 (22): 2092-2101. doi:10.1056/NEJMoa2104840. □