

cắt đại tràng nội soi trung bình 8 ngày, nếu tiến triển thuận lợi bệnh nhân có thể xuất viện sớm sau 6 ngày, nếu có biến chứng thì thời gian hậu phẫu sẽ kéo dài hơn [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian tái phát trung bình $12,17 \pm 5,71$ tháng, ngắn nhất là 4 tháng và dài nhất là 36 tháng. Các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát tại chỗ có thể kể đến như: giai đoạn u, vỡ u trong mổ, kỹ thuật mổ, độ biệt hóa tế bào, hóa xạ trị tiền phẫu... Trong đó, một trong những yếu tố quan trọng nhất là kỹ thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng (TME) và đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu về khả năng giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ sau mổ. Hóa xạ trị tiền phẫu cũng góp phần làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ trung bình $27,84 \pm 16,41$ (3 - 60) tháng. Thời gian sống thêm không bệnh sau mổ $25,56 \pm 17,76$ (3 - 60) tháng. Thời gian sống thêm có bệnh sau mổ $10,84 \pm 4,63$ (3 - 24) tháng. Như vậy, phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng góp phần làm tăng thời gian tái phát bệnh và làm tăng thêm chất lượng sống và thời gian sống cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng là an toàn, hiệu quả với tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp, đảm bảo tính triệt căn về mặt ung thư học, thời gian phẫu thuật và điều trị ngắn, tăng thời gian sống thêm sau mổ và thời gian tái

phát sau mổ cho người bệnh. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế do nghiên cứu hồi cứu và thời gian nghiên cứu, thời gian theo sau mổ nên chưa đánh giá được kết quả dài hạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan, WHO**, and International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory. Mars (2020).
2. **Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al.** 5-Year Outcome After Complete Mesocolic Excision for Right-Sided Colon Cancer: a Population-Based Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(11): p. 1556-1565.
3. **Cho MS, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK.** Modified complete mesocolic excision with central vascular ligation for the treatment of right-sided colon cancer: Long-term outcomes and prognostic factors. *Ann Surg.* 261(4) (2015): p. 708-715.
4. **Weimann A, Braga M, Carli F, et al.** ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition.* 40(7) (2021): p. 4745-4761.
5. **Madoff Robert D.** Defining quality in colon cancer surgery. *Journal of Clinical Oncology* 30.15 (2012); p. 1738-1740.
6. **Nguyễn Minh Hải, Lâm Việt Trung.** Phẫu thuật đại trực tràng qua nội soi ổ bụng, Y Học TP. Hồ Chí Minh, 14(2) (2010); tr. 177 - 181.
7. **Phạm Như Hiệp và cộng sự.** Phẫu thuật nội soi một lỗ điều trị ung thư đại tràng: Kinh nghiệm của bệnh viện Trung Ương Huế. Tạp chí y dược học quân sự, Số 2 (2014): tr. 128 - 135.
8. **Washington M.K et al.** Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum, *Arch Pathol Lab Med*, Vol.133(10) (2009): p. 1539-1551.

XÁC ĐỊNH KIỂU GEN THALASSEMIA Ở BỆNH NHÂN CÓ CÔNG THỨC MÁU NGHI NGỜ BẰNG REAL-TIME PCR ĐA KÊNH PHÂN TÍCH ĐƯỜNG CONG NÓNG CHẢY

Tạ Văn Thọ¹, Dương Kim Chi¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ mang gen, phổ đột biến (24 biến thể) và đặc điểm huyết học ở bệnh nhân có công thức máu gợi ý thalassemia tại miền Bắc Việt Nam, sử dụng PCR đa kênh đường cong nóng chảy. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 116 bệnh nhân (01/2023-06/2025) tại Trung tâm Xét nghiệm Chemedic. DNA tách chiết từ máu ngoại vi, định kiểu gen bằng PCR thời gian thực đa kênh huỳnh

quang dựa trên phân tích đường cong nóng chảy (kit Thalassemia Gene Assay, Yaneng Bioscience, đạt chuẩn IVD) trên hệ thống CFX96 Touch/DTprime-5. Phân tích dữ liệu bằng OriginPro 2024; kiểm định Mann-Whitney U để so sánh chỉ số huyết học. **Kết quả:** Tỷ lệ mang gen 50,9% (59/116); α -thalassemia 29,3%, β -thalassemia 18,9%, đồng di truyền $\alpha\beta$ 2,6%. Tổng 66 biến cố đột biến: --SEA 37,9%, HbE 18,2%, CD41/42 12,1%. Nhóm mang gen có RBC cao hơn ($5,41 \pm 0,55$ vs $4,87 \pm 1,01 \times 10^{12}/L$; $p=0,006$), MCHC thấp hơn ($295 \pm 19,9$ vs $306 \pm 21,7$ g/L; $p=0,003$), RDW-CV cao hơn ($17,4 \pm 3,2$ vs $16,6 \pm 4,1$; $p=0,056$). **Kết luận:** Tỷ lệ mang gen thalassemia cao với --SEA và HbE chiếm ưu thế, phù hợp dịch tễ Đông Nam Á. PCR đa kênh đường cong nóng chảy chứng tỏ độ nhạy cao (>99%) trong phát hiện đồng thời 24 đột biến, hỗ trợ sàng lọc cộng đồng và tư vấn di truyền tiền hôn nhân.

¹Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Văn Thọ

Email: tavanthao@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.10.2025

Ngày phản biện khoa học: 19.11.2025

Ngày duyệt bài: 10.12.2025

Từ khóa: Thalassemia, PCR đa kênh đường cong nóng chảy, --SEA, HbE, Công thức máu.

SUMMARY

THALASSEMIA GENOTYPING IN PATIENTS WITH ABNORMAL COMPLETE BLOOD COUNT USING MULTICOLOR MELTING-CURVE REAL-TIME PCR

Objectives: To determine the carrier rate, mutation spectrum (19 variants), and hematological characteristics in patients with suspected thalassemia based on abnormal complete blood count (CBC) in Northern Vietnam, using multichannel melting curve real-time PCR. **Methods:** Cross-sectional descriptive study on 116 patients (01/2023–06/2025) at Chemedic Laboratory. Genomic DNA was extracted from peripheral blood and genotyped using multichannel fluorescent real-time PCR with melting curve analysis (Thalassemia Gene Assay kit, Yaneng Bioscience, IVD-certified) on CFX96 Touch/DTprime-5 systems. Data analyzed with OriginPro 2024; Mann-Whitney U test for hematological comparisons. **Results:** Carrier rate 50.9% (59/116); α -thalassemia 29.3%, β -thalassemia 18.9%, $\alpha+\beta$ co-inheritance 2.6%. Total 66 mutation events: --SEA 37.9%, HbE 18.2%, CD41/42 12.1%. Carriers exhibited higher RBC (5.41 ± 0.55 vs $4.87 \pm 1.01 \times 10^{12}/L$; $p=0.006$), lower MCHC (295 ± 19.9 vs 306 ± 21.7 g/L; $p=0.003$), and higher RDW-CV (17.4 ± 3.2 vs $16.6 \pm 4.1\%$; $p=0.056$). **Conclusion:** High thalassemia carrier prevalence with --SEA and HbE predominance aligns with Southeast Asian epidemiology. Multichannel melting curve real-time PCR demonstrates high sensitivity (>99%) for simultaneous detection of 24 mutations, facilitating community screening and premarital genetic counseling.

Keywords: Thalassemia, multicolor melting curve PCR, --SEA deletion, HbE, CBC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền phổ biến tại Đông Nam Á và vẫn là gánh nặng sức khỏe bị xem nhẹ trên phạm vi toàn cầu [1]. Tỷ lệ mang gen ở Việt Nam ước tính khoảng 5–15% tùy vùng và nhóm dân tộc; trong đó mất đoạn --SEA (trục α) và biến thể HbE (trục β) là các "điểm nóng" di truyền đặc trưng của khu vực [2–4]. Những thể bệnh phụ thuộc truyền máu gây chi phí điều trị dài hạn đáng kể cho hệ thống y tế. Sàng lọc bước đầu dựa vào công thức máu (MCV, MCH giảm) có thể gợi ý, nhưng chẩn đoán xác định người mang gen và phân tầng nguy cơ cần dựa trên xét nghiệm di truyền theo khuyến nghị của WHO/TIF [5–7].

Tại miền Bắc Việt Nam, các báo cáo trong nước trước đây chủ yếu khảo sát riêng rẽ α - hoặc β -thalassemia, dữ liệu đồng thời về phổ 24 biến thể thường gặp trong cùng một quần thể nghi ngờ còn hạn chế. Bên cạnh đó, bằng chứng so sánh trực tiếp các chỉ số huyết học giữa nhóm

mang gen và không mang gen trong bối cảnh ứng dụng real-time PCR đa màu kết hợp phân tích đường cong nóng chảy chưa được cập nhật cho khu vực này. Lấp đầy khoảng trống nêu trên có ý nghĩa thực tiễn đối với chiến lược sàng lọc tiền hôn nhân, trước sinh và sơ sinh, cũng như tối ưu hóa quy trình chẩn đoán trong phòng xét nghiệm [2–7]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Xác định Kiểu gen thalassemia ở Bệnh nhân có Công thức máu Nghi ngờ bằng Real-time PCR Đa kênh Phân tích Đường cong nóng chảy" với mục tiêu:

1. Xác định kiểu gen thalassemia và phổ 24 đột biến ở bệnh nhân có công thức máu nghi ngờ bằng real-time PCR kết hợp phân tích đường cong nóng chảy đa màu.

2. So sánh các chỉ số huyết học chủ chốt (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV) giữa nhóm mang gen và không mang gen bằng kiểm định Mann–Whitney U.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành trên 116 bệnh nhân có nghi ngờ mắc thalassemia dựa trên kết quả công thức máu, được chỉ định làm xét nghiệm khẳng định tại Trung tâm Xét nghiệm Chemedic trong giai đoạn từ 01/2023 đến 06/2025. Mẫu nghiên cứu bao gồm cả nam và nữ ở nhiều nhóm tuổi khác nhau.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc trên xét nghiệm công thức máu, gợi ý thalassemia; và/hoặc

- Có tiền sử gia đình mắc thalassemia hoặc thiếu máu di truyền.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã xác định nguyên nhân thiếu máu khác như: thiếu sắt, suy tủy, tan máu không do thalassemia, hoặc các bệnh huyết học ác tính.

2.2. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3. Thu thập và xử lý mẫu bệnh phẩm

- Lấy 2 mL máu tĩnh mạch ngoại vi vào ống chống đông K_3 -EDTA.

- Mẫu được bảo quản ở 2–8°C và tiến hành phân tích trong vòng 7 ngày kể từ khi lấy mẫu.

- Trường hợp cần lưu trữ kéo dài, mẫu được đông lạnh ở –20°C đến –70°C, tuân thủ quy định an toàn sinh học.

2.3. Phương pháp xét nghiệm

Xét nghiệm huyết học: Công thức máu được thực hiện trên hệ thống Sysmex XP-100 (Nhật Bản).

Phân tích di truyền: DNA được tách chiết từ máu toàn phần. Xác định đột biến α -thalassemia và

β -thalassemia được thực hiện bằng kỹ thuật PCR kết hợp phân tích đường cong nóng chảy đa màu (Multicolor melting curve real-time PCR), sử dụng bộ kit Thalassemia Gene Assay (Yaneng Bioscience, Shenzhen, China, đạt chuẩn IVD) trên hệ thống DTprime-5 (DNA-Technology, Nga, đạt chuẩn IVD).

Phương pháp cho phép phát hiện đồng thời các đột biến mất đoạn và không mất đoạn của α -thalassemia, cũng như các đột biến điểm trên gen β -globin có ý nghĩa bệnh học.

Nguyên lý phân tích đường cong nóng chảy:

- PCR khuếch đại đoạn DNA đích liên quan đến gen HBA1, HBA2 và HBB.
- Thuốc nhuộm huỳnh quang gắn vào DNA sợi đôi giúp theo dõi quá trình khuếch đại.
- Sau khuếch đại, nhiệt độ được tăng dần; mỗi kiểu gen có nhiệt độ nóng chảy (T_m) đặc trưng.
- Dạng và vị trí đỉnh nóng chảy trên đồ thị cho phép phân biệt:
 - Kiểu gen bình thường
 - Người mang gen dị hợp tử
 - Thể đồng hợp tử hoặc hợp tử kép (compound heterozygote)
- Kỹ thuật cho phép phân tích nhiều đột biến trong một phản ứng dựa trên tín hiệu huỳnh quang đa kênh.

Bảng 1. Các đột biến khảo sát trong nghiên cứu

α-Thalassemia	
Mất đoạn (Deletion)	-SEA, - α^3 . ⁷ , - α^4 . ²
Không mất đoạn (Non-deletion)	Hb Quang Sze (HBA2:c.377T>C), Hb Constant Spring (HBA2:c.427T>C), Hb Westmead (HBA2:c.369C>G), Hb Thai (HBA2:c.427T>G)
β-Thalassemia (gen HBB)	
Biến đổi vùng promoter/splice	IVS-I-1(G>T), IVS-I-5(G>C), IVS-II-654(C>T), IVS-II-1(G>A), IVS-II-5(G>C)
Mất/Thêm	CD41/42(-TTCT), CD26(HbE:

Bảng 2. Phân bố các thể thalassemia theo giới (kèm 95% CI và p-value)

Nhóm	Nữ (n/N)	Nữ % (95% CI)	Nam (n/N)	Nam % (95% CI)	p-value
α -thalassemia	19/62	30,6% (19,2–42,1)	15/54	27,8% (15,9–39,7)	0,74
β -thalassemia	12/62	19,4% (9,5–29,2)	10/54	18,5% (8,2–28,9)	0,92
Đồng di truyền $\alpha+\beta$	3/62	4,8% (\approx 0–10,2)	0/54	0,0% (0– \approx 6,6)*	0,24†
Không mang gen	28/62	45,2% (32,8–57,5)	29/54	53,7% (40,4–67,0)	0,35

* Giới hạn trên ước tính theo Clopper–Pearson khi số đếm bằng 0 (xấp xỉ). † Fisher’s exact test dùng cho bảng có tần suất nhỏ; các hàng còn lại dùng χ^2 hai phía (continuity correction).

3.2. Đặc điểm huyết học. Bảng 3 trình bày so sánh các chỉ số huyết học giữa nhóm mang

nucleotide (frameshift/stop codon)	GAG→AAG), CD17(A>T), CD27/28(+C), CD30(AGG>GGG), CD71/72(+A)
Thay thế base khác	-28(A>G), -29(A>G), -32(C>A), Cap +1(A>C), CD31(C>T), -90(C>T), Initiation codon (ATG>AGG)

2.5. Xử lý số liệu. Dữ liệu được nhập và phân tích bằng Microsoft Excel và OriginPro 2024. Sử dụng thống kê mô tả để xác định tỷ lệ phân bố các thể thalassemia và kiểu gen tương ứng, kiểm định Mann-Whitney U, χ^2 hai phía (continuity correction) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt thống kê của dữ liệu. Ngoài ra, Clopper–Pearson, Fisher’s exact test được dùng cho bảng có tần suất nhỏ.

2.6. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trung tâm Xét nghiệm Chemedic phê duyệt. Tất cả đối tượng nghiên cứu (hoặc người giám hộ) được giải thích mục tiêu nghiên cứu và ký cam kết đồng ý tham gia.

2.7. Kiểm soát chất lượng. Các mẫu chứng dương và chứng âm được chạy kèm trong mỗi lô xét nghiệm nhằm đảm bảo độ chính xác và tính tái lập. Toàn bộ quy trình tuân thủ hướng dẫn của nhà sản xuất và quy định an toàn sinh học của Bộ Y tế.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ mang gen thalassemia trong mẫu nghiên cứu. Trong số 116 bệnh nhân được xét nghiệm di truyền (Bảng 2), 59 trường hợp (50,9%) mang ít nhất một đột biến thalassemia, gồm các loại: α -thalassemia chiếm 29,3% (34/116), β -thalassemia 18,9% (22/116), đồng di truyền $\alpha+\beta$ 2,6% (3/116), và không mang gen đột biến 49,1% (57/116). Phân bố các thể thalassemia theo giới được trình bày ở Bảng 2. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ ở bất kỳ nhóm nào ($p > 0,05$ cho tất cả các so sánh).

gen và không mang gen thalassemia. Kết quả cho thấy nhóm mang gen có RBC cao hơn ($p = 0,006$), HGB cao hơn ($p < 0,001$), HCT cao hơn ($p < 0,001$), và MCHC thấp hơn ($p = 0,003$) một cách có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số khác như MCV, MCH và RDW-CV không có sự khác biệt có

ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3: So sánh các chỉ số huyết học giữa nhóm mang gen và không mang gen thalassemia

Chỉ số	Mang gen (n=59)		Không mang gen (n=57)		p-value*
	Mean ± SD	Median [IQR]	Mean ± SD	Median [IQR]	
RBC ($\times 10^{12}/L$)	5.41 ± 0.55	5.31 [5.01–5.76]	4.87 ± 1.01	4.81 [4.33–5.41]	0.006 †
HGB (g/L)	126.5 ± 14.9	126 [118–138]	112.6 ± 23.0	114 [94–126]	<0.001
HCT (L/L)	0.43 ± 0.04	0.42 [0.41–0.45]	0.37 ± 0.07	0.37 [0.34–0.40]	<0.001
MCV (fL)	79.3 ± 7.6	79.4 [74.9–83.3]	76.5 ± 10.9	75.1 [67.6–84.4]	0.091
MCH (pg)	23.5 ± 3.2	23.6 [21.5–25.5]	23.5 ± 4.5	21.9 [20.3–27.8]	0.697
MCHC (g/L)	295 ± 19.9	296 [285–308]	306 ± 21.7	306 [295–322]	0.003
RDW-CV (%)	17.4 ± 3.2	16.8 [15.5–18.4]	16.6 ± 4.1	15.9 [14.0–18.3]	0.056

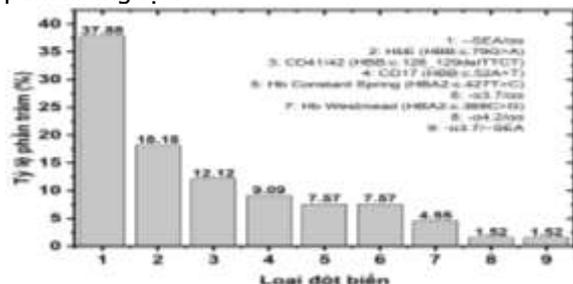
* p-value từ kiểm định Mann–Whitney U (hai phía). † $p < 0.05$: khác biệt có ý nghĩa thống kê

3.3. Phân bố kiểu đột biến (cấp biến thể). Trong 59 bệnh nhân mang gen, ghi nhận tổng cộng 66 biến cố đột biến (một số trường hợp mang nhiều đột biến). Tỷ lệ phân bố theo trực gen: α -thalassemia 55,0%, β -thalassemia 45,0%. Chi tiết phổ đột biến được trình bày ở Bảng 4 và minh họa ở Hình 1.

Bảng 4. Tần suất các đột biến phát hiện (n=66 biến cố)

Đột biến	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
--SEA/ $\alpha\alpha$	25	37,88
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	5	7,57
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1	1,52
$-\alpha^{3.7}/\text{--SEA}$	1	1,52
Hb Constant Spring (HBA2:c.427T>C)	5	7,57
Hb Westmead (HBA2:c.369C>G)	3	4,55
CD41/42 (HBB:c.126_129delTTCT)	8	12,12
HbE (HBB:c.79G>A)	12	18,18
CD17 (HBB:c.52A>T)	6	9,09
Tổng	66	100

Nhận xét: --SEA (trực α) và HbE (trực β) chiếm tỷ lệ cao nhất — phù hợp với dịch tễ di truyền ở Việt Nam/Đông Nam Á; có ý nghĩa trong tư vấn tiền hôn nhân, tiền sản và thiết kế panel sàng lọc.



Hình 2. Phân bố tần suất các đột biến phát hiện được (n=66 biến cố)

Kết quả cho thấy --SEA (37,88%) và HbE (18,18%) là các đột biến phổ biến nhất, phù hợp với đặc điểm dịch tễ di truyền tại Việt Nam và Đông Nam Á. Trong nhóm α -thalassemia, đột biến mất đoạn --SEA/ $\alpha\alpha$ chiếm ưu thế, thường liên quan đến kiểu hình HbH khi kết hợp dị hợp tử. Các đột biến mất đoạn nhỏ ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$) và không mất đoạn (Hb Constant Spring, Hb Westmead) có tỷ lệ thấp hơn nhưng vẫn góp phần vào giảm tổng hợp chuỗi α -globin. Trong nhóm β -thalassemia, HbE (CD26 G>A) là đột biến điểm phổ biến nhất, có thể gây thể bệnh HbE/ β -thalassemia nặng khi đồng hợp tử. CD41/42 (-TTCT) và CD17 (A>T) cũng thường gặp, gây dịch khung hoặc codon kết thúc sớm, dẫn đến ngừng tổng hợp chuỗi β -globin.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mang gen thalassemia ở nhóm bệnh nhân có công thức máu nghi ngờ tại miền Bắc Việt Nam là 50,9%, cao hơn so với ước tính trung bình toàn quốc (5–15%) theo các nghiên cứu dịch tễ trước đây. Điều này có thể giải thích bởi thiết kế nghiên cứu tập trung vào nhóm nguy cơ cao, với thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc là tiêu chuẩn chọn mẫu chính. Trên phạm vi toàn cầu, thalassemia là gánh nặng sức khỏe bị bỏ qua ngày càng tăng, với hơn 300.000 trẻ sinh ra mỗi năm mang bệnh nặng, chủ yếu ở các nước đang phát triển [1]. Tại khu vực Đông Nam Á, bao gồm Việt Nam, tỷ lệ mang gen α - và β -thalassemia dao động từ 1–30% tùy nhóm dân tộc, góp phần vào tỷ lệ tử vong trẻ em dưới 5 tuổi lên đến 3,4% [4]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), nhấn mạnh nhu cầu sàng lọc sớm để giảm gánh nặng kinh tế và xã hội từ điều trị suốt đời [6].

Phân loại theo loại thalassemia, α -thalassemia chiếm ưu thế (29,3%), theo sau là β -thalassemia (18,9%), với tỷ lệ đồng di truyền $\alpha+\beta$ thấp (2,6%). Không có sự khác biệt giới

tính có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), phù hợp với tính chất di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường của bệnh [2, 3]. Trong phổ đột biến, --SEA (37,9%) là biến thể phổ biến nhất ở trục α , phản ánh "hotspot" di truyền Đông Nam Á, thường dẫn đến thể HbH khi kết hợp dị hợp tử với các mất đoạn nhỏ như -- α^{37} hoặc -- α^{42} [1, 8]. HbE (18,2%) chiếm ưu thế ở trục β , là đột biến điểm đặc trưng gây hemoglobin bất thường, có thể tiến triển thành thể nặng HbE/ β -thalassemia khi đồng hợp tử [3]. Các đột biến khác như CD41/42 (12,1%) và CD17 (9,1%) cũng thường gặp, gây dịch khung hoặc codon kết thúc sớm, dẫn đến giảm tổng hợp chuỗi β -globin [3, 8]. Phổ này tương đồng với dịch tế toàn cầu, nơi β -thalassemia tập trung ở Địa Trung Hải và Đông Nam Á với hơn 200 biến thể đã biết, nhưng chỉ khoảng 20 biến thể phổ biến chiếm 90% trường hợp [2, 4]. So với các nghiên cứu trước tại Việt Nam, tỷ lệ --SEA và HbE cao hơn, nhấn mạnh nhu cầu panel sàng lọc khu vực hóa [1].

Về đặc điểm huyết học, nhóm mang gen cho thấy RBC cao hơn ($5,41 \pm 0,55 \times 10^{12}/L$; $p=0,006$), HGB cao hơn ($126,5 \pm 14,9$ g/L; $p<0,001$), HCT cao hơn ($0,43 \pm 0,04$ L/L; $p<0,001$), nhưng MCHC thấp hơn ($295 \pm 19,9$ g/L; $p=0,003$) so với nhóm không mang gen. Những thay đổi này phản ánh bù đắp bù trừ trong sản xuất hồng cầu để đối phó với giảm tổng hợp globin, dẫn đến hồng cầu nhỏ nhược sắc – dấu hiệu kinh điển của thalassemia carrier [2, 3]. RDW-CV cao hơn biên giới ($17,4 \pm 3,2\%$; $p=0,056$) gợi ý sự không đồng đều kích thước hồng cầu, phù hợp với tan máu mạn tính nhẹ [1]. Các hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia Quốc tế (TIF) nhấn mạnh rằng chẩn đoán sớm qua chỉ số huyết học kết hợp phân tử giúp giảm tỷ lệ trẻ sinh ra thể nặng lên đến 70% [5, 7]. Tuy nhiên, MCV và MCH không khác biệt có ý nghĩa ($p>0,05$), có thể do mẫu nghiên cứu đã chọn lọc dựa trên thiếu máu nghi ngờ, làm giảm độ nhạy của các chỉ số này [8].

Kỹ thuật PCR đa kênh đường cong nóng chảy chứng tỏ hiệu quả cao trong nghiên cứu này, với khả năng phát hiện đồng thời 24 đột biến trong một phản ứng, độ nhạy >99% và thời gian ngắn (2 giờ), vượt trội so với phương pháp truyền thống như gap-PCR hoặc sequencing [2]. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả nằm ở việc hỗ trợ tư vấn di truyền: các cặp vợ chồng mang --SEA/HbE có nguy cơ 25% sinh con thể nặng, đòi hỏi chẩn đoán trước sinh [6]. Để giảm gánh nặng, cần triển khai sàng lọc cộng đồng theo mô hình "3 bước" đề xuất, phù hợp với khuyến nghị TIF về quản lý transfusion-dependent

thalassemia (TDT) [5, 7].

Tóm lại, nghiên cứu khẳng định tỷ lệ mang gen cao tại miền Bắc Việt Nam, với phổ đột biến đặc trưng Đông Nam Á, và nhấn mạnh vai trò của chẩn đoán phân tử hiện đại trong phòng ngừa. Các phát hiện này góp phần vào chiến lược quốc gia, giảm tử vong và chi phí y tế dài hạn [4].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ mang gen thalassemia cao (50,9%) trong nhóm bệnh nhân có công thức máu nghi ngờ tại miền Bắc Việt Nam, trong đó α -thalassemia chiếm 29,3%, β -thalassemia 18,9%, và đồng di truyền $\alpha+\beta$ 2,6%. Phổ đột biến đặc trưng bởi hai biến thể --SEA (37,9%) và HbE (18,2%), phản ánh "hotspot" di truyền của khu vực Đông Nam Á. Các chỉ số huyết học cho thấy nhóm mang gen có RBC cao hơn, MCHC thấp hơn và RDW-CV có xu hướng tăng, trong khi MCV và MCH không khác biệt đáng kể – phù hợp với kiểu hình hồng cầu nhỏ nhược sắc đặc trưng của người mang gen. Kỹ thuật real-time PCR đa màu kết hợp phân tích đường cong nóng chảy chứng minh hiệu quả cao, cho phép phát hiện đồng thời 19 biến thể trong một phản ứng với độ nhạy và đặc hiệu vượt trội, phù hợp triển khai tại các phòng xét nghiệm huyết học – di truyền. Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh nhu cầu mở rộng sàng lọc cộng đồng, đặc biệt là tư vấn tiền hôn nhân và trước sinh, nhằm giảm thiểu tỷ lệ trẻ sinh ra thể bệnh nặng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Weatherall D.J.** (2011). The inherited disorders of hemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res*, 134, 493-7.
2. **Taher A.T., Weatherall D.J., Cappellini M.D. và cộng sự.** (2018). Thalassaemia. *Lancet*, 391(10116), 155-67.
3. **Galanello R., Origa R.** (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 11.
4. **Modell B., Darlison M.** (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*, 86(6), 480-7.
5. **International Thalassemia Federation.** (2022). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia: IFT Publications.
6. **World Health Organization.** (2008). Management of haemoglobin disorders: report of a joint WHO-TIF meeting. Geneva: WHO.
7. **Cappellini M.D., Cohen A., Porter J. và cộng sự.** (2014). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation.
8. **Cao A., Galanello R.** (2010). Beta-thalassemia. *Genet Med*, 12(2), 61-76.