

- al (2018). Sinonasal squamous cell carcinoma and EGFR mutations: a molecular footprint of a benign lesion. *Histopathology*. 73(6):953-962.
6. **Aaron M. Udager, Delphine C.M. Rolland, Jonathan B. McHugh, Bryan L. Betz et al (2018)**. High-Frequency Targetable EGFR Mutations in Sinonasal Squamous Cell Carcinomas Arising from Inverted Sinonasal Papilloma. *Cancer Resarch*. Volum 75, Issue 13, 68-92.
7. **Christos Perisandis (2017)**. Prevalence of EGFR Tyrosine Kinase Domain Mutations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Cohort Study and Systematic Review. *In Vivo*; 31 (1): 23-34.
8. **Fernando López, José Luis Llorente, Carlos Martín Oviedo, Blanca Vivanco et al (2012)**. Gene amplification and protein overexpression of EGFR and ERBB2 in sinonasal squamous cell carcinoma. *Cancer*. Volume 118, Issue7, 1818-1826.
9. **Xiaowei Wang, Wei Lv, Fang Qi, Zhiqiang Gao et al (2017)**. Clinical effects of p53 overexpression in squamous cell carcinoma of the sinonasal tract: A systematic meta-analysis with PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*; 96(12): e6424

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN GÂY BỆNH THALASSEMIA Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG

Đỗ Thị Quỳnh Mai*, Nguyễn Ngọc Sáng**, Bạch Thị Như Quỳnh**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định đột biến gen gây bệnh thalassemia ở trẻ em. **Đối tượng:** 85 bệnh nhi Thalassemia điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2015 đến 31/12/2020. **Phương pháp:** Mô tả một loạt ca bệnh. **Kết quả:** Thể bệnh lâm sàng: β -thalassemia 56(65,9%), α -thalassemia 27(31,8%) và 2 bệnh nhi mang cả 2 gen đột biến α và β -thalassemia (2,3%). Ở bệnh nhi α -thalassemia, phát hiện 4 dạng đột biến: SEA, 3.7, HbCs, C2deIT với tỉ lệ lần lượt là 23(56,1%); 4(9,8%); 11(26,8%); 3(7,3%). Có 23 bệnh nhi (85,2%) có tổn thương nhiều hơn 1 gen. Phát hiện được 6 loại đột biến β -thalassemia: CD26 33(39,8%), CD41/42 21(25,3%), CD71/72 15(18,1%), CD17 13(15,7%), CD95 3(3,6%) và IVS I-1 1(1,2%). Có 97,6% đột biến ở giai đoạn dịch mã RNA. Hình thành 15 kiểu gen phối hợp đột biến, biểu hiện thành 3 loại kiểu hình $\beta^0\beta^0$ 9(15,5%), $\beta^0\beta^E$ 26(44,8%) và $\beta^0\beta$ 21(39,7%). **Kết luận:** Thể bệnh β -thalassemia gặp nhiều hơn α -thalassemia. Có 4 dạng đột biến ở bệnh nhi α -thalassemia là SEA, 3.7, HbCs và C2deIT. Có 6 loại đột biến β -thalassemia gồm CD26, CD41/42, CD17, CD71/72, CD95 và IVS I-1 được biểu hiện thành 3 loại kiểu hình $\beta^0\beta^0$, $\beta^0\beta^E$ và $\beta^0\beta$.

Từ khóa: Thalassemia, MARMS-PCR, đột biến gen, alen.

SUMMARY

IDENTIFYING GENETIC MUTATIONS CAUSING THALASSEMIA IN CHILDREN AT HAIPHONG CHILDREN'S HOSPITAL

Objectives: To identify gene mutations causing Thalassemia in children. **Subjects:** 85 patients

diagnosed with Thalassemia treated at Haiphong Children's Hospital from January 1, 2015, to December 31, 2020. **Methods:** Case-series study. **Results:** The clinical forms: β -thalassemia 56(65.9%), α -thalassemia 27(31.8%) and 2 patients carrying both α and β -thalassemia mutations (2.3%). In patients with α -thalassemia, 4 mutant forms of SEA, 3.7, HbCs, C2deIT were detected with 23(56.1%), 4(9.8%), 11(26.8%), 3(7.3%) cases, respectively. There were 23 patients (85.2%) with damage on 1 gene. There were 6 mutant forms of β -thalassemia detected: CD26 mutations 33(39.8%), CD41/42 mutations 21(25.3%), CD71/72 mutations 15(18.1%), CD17 mutations 13(15.7%), CD95 mutations 3(3.6%), and IVS I-1 mutation 1(1.2%). There were 97.6% mutations at the RNA translation stage. There were 15 genotypes carrying mutations, expressed in 3 phenotypes $\beta^0\beta^0$ in 9 patients (15.5%), $\beta^0\beta$ in 21 patients (39.7%), and $\beta^0\beta^E$ in 26 patients (44.8%). **Conclusions:** β -thalassemia patients experience more than α -thalassemia. There were 4 types of mutations in α -thalassemia patients, including SEA, 3.7, HbCs, and C2deIT. There were 6 types of β -thalassemia mutants, including CD26, CD41/42, CD17, CD71/72, CD95, and IVS I-1, which were expressed in 3 phenotypes $\beta^0\beta^0$, $\beta^0\beta^E$ and $\beta^0\beta$.

Keywords: Thalassemia, MARMS-PCR, gene mutation, alen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thalassemia thuộc nhóm bệnh rối loạn tổng hợp huyết sắc tố, là bệnh di truyền phổ biến nhất trên thế giới với ước tính khoảng 7% dân số mang gen bệnh. Bệnh thalassemia gây thiếu máu tan máu mạn tính, nặng có thể dẫn tới tử vong nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Do đó, việc điều trị bệnh nhi Thalassemia là một gánh nặng rất lớn cho gia đình và xã hội.

Từ những hậu quả nặng nề mà bệnh gây nên, việc xác định các dạng đột biến phổ biến

*Bệnh viện Trẻ Em Hải Phòng

**Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Bạch Thị Như Quỳnh

Email: btnquynh@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 13.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 5.11.2021

Ngày duyệt bài: 16.11.2021

trong mỗi quần thể là việc làm cần thiết và cấp thiết. Hiện nay tại Việt Nam nói chung và Hải Phòng nói riêng, chưa có nhiều đề tài phân tích các dạng đột biến phổ biến trong quần thể để có kế hoạch quản lý và tư vấn thích hợp. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: Xác định đột biến gen gây bệnh thalassemia ở bệnh nhi thalassemia đang điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 2015 đến 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu gồm 85 trẻ Thalassemia điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2015 đến 31/12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh Thalassemia [1], [2].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả một loạt ca bệnh.
- Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Lấy mẫu theo phương pháp thuận tiện, tất cả bệnh nhi thalassemia vào điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng trong khoảng thời gian nghiên cứu đều được lựa chọn vào nghiên cứu.

- Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

+ Tách chiết DNA tổng số từ mẫu máu toàn phần. DNA từ 85 mẫu bệnh phẩm được tách chiết và tinh sạch bằng E.Z.N.A. Blood DNA Mini Kit (OMEGA). Mẫu tinh sạch được đẩy với 50 μ l nước khử ion vô trùng. Sản phẩm tách chiết sau đó được kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng máy Nanodrop, Thermo. Kết quả thu được 100% các mẫu có chỉ số A_{260}/A_{280} trong khoảng 1.77-1.93, nồng độ DNA dao động trong khoảng 36-520 ng/ μ l.

+ Phát hiện đột biến bằng kỹ thuật MARMS-PCR và giải trình tự gen

Chúng tôi sử dụng các cặp mồi đặc hiệu alen được khuyến cáo trong Volume 2 "Laboratory protocols" tài liệu hướng dẫn "Phòng ngừa Thalassemia và các bệnh lý về máu khác" của Liên đoàn Thalassemia thế giới để ứng dụng trong nghiên cứu này. Quy trình xét nghiệm sau khi tối ưu hóa bao gồm 2 quy trình cho phép phát hiện 8 dạng đột biến phổ biến trong quần thể người Việt Nam. Trong đó quy trình B1 cho phép phát hiện 5 dạng đột biến cd17, IVS 1.1, IVS 1.5, cd 41/42, cd95 và quy trình B2 cho phép phát hiện 3 dạng đột biến -28, cd26 và cd71/72. Mỗi quy trình đều bổ sung cặp mồi nội kiểm cho phép đánh giá chất lượng DNA khuôn, đồng thời loại bỏ hiện tượng âm tính giả trong mỗi phản ứng. Nếu mẫu dương tính với đột biến nào sẽ tiếp tục được kiểm tra kiểu gen đồng

hợp, dị hợp tử với cặp mồi normal của đột biến đó. Trong trường hợp đối chiếu giữa đặc điểm lâm sàng và kết quả xác định kiểu gen không thống nhất, chúng tôi tiến hành giải trình tự Sanger nhằm phát hiện các đột biến hiếm.

- **Xử lý số liệu:** Bằng phần mềm SPSS 26.0

- **Đạo đức nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân, người nhà bệnh nhi đều đồng ý tham gia nghiên cứu. Đề tài đã được Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và bệnh viện Trẻ em Hải Phòng chấp thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung. Trong 85 bệnh nhi tham gia nghiên cứu, có 56 β -thalassemia (65,9%), 27 α -thalassemia (31,8%) và 2 bệnh nhi mang cả 2 gen α và β -thalassemia.

Tuổi nhập viện trung bình là $6,93 \pm 5$ tuổi, nhỏ nhất là 2 tháng tuổi, lớn nhất là 16 tuổi; Tuổi phát hiện bệnh trung bình là $1,86 \pm 2,52$ tuổi, thấp nhất là 2 tháng tuổi, cao nhất là 13 tuổi. Tỷ lệ nam: nữ là 43/40 (1,075:1).

Phần lớn bệnh nhi thalassemia vào viện trong độ tuổi từ 1 đến <15 tuổi. Bệnh nhi α -thalassemia vào viện gặp khá đồng đều ở các lứa tuổi, trong khi bệnh nhi β -thalassemia vào viện chủ yếu gặp ở nhóm tuổi 5 đến <15 tuổi.

Số bệnh nhi β -thalassemia phát hiện bệnh <1 tuổi và từ 1 đến <5 tuổi là như nhau (đều chiếm 42,9%). Trong khi bệnh nhi α -thalassemia, có 51,9% phát hiện bệnh trong khoảng từ 1 đến <5 tuổi và 29,6% phát hiện bệnh <1 tuổi.

3.2. Xác định đột biến gen gây bệnh thalassemia. Trong 85 trẻ thalassemia phát hiện 2 cá thể mang đột biến α, β -thalasemia. Hai bệnh nhi này là mang cùng kiểu gen đột biến là SEA - Cd41/42.

- **Đặc điểm đột biến gen của bệnh nhi α -thalassemia**

Bảng 1. Phân bố đột biến gen hemoglobin ở bệnh nhi α -thalassemia (n = 27)

Đột biến gen	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
3.7	1	3,7
3.7 - SEA	3	11,2
C2 delIT	1	3,7
HbCs	2	7,4
HbCs - SEA	9	33,3
SEA	9	33,3
SEA - c2.delIT	2	7,4

Bảng 1 cho thấy có 66,6% bệnh nhi α -thalassemia đột biến gen thể HbCs-SEA và SEA.

Bảng 2. Phân loại bệnh nhi α -thalassemia theo kiểu đột biến gen (n = 27)

Kiểu đột biến	Gen đột biến	Số alen đột biến	Tỉ lệ %
---------------	--------------	------------------	---------

Xóa đoạn	SEA	23	56,1
	3.7	4	9,8
Không xóa đoạn	HbCs	11	26,8
	C2deIT	3	7,3

Bảng 2 cho thấy, có 41 alen α -thalassemia bị đột biến, đột biến SEA chiếm tỉ lệ cao nhất (56,1%), tiếp đó là HbCs chiếm 26,8%.

- **Đặc điểm đột biến gen của bệnh nhi β -thalassemia**

Bảng 3. Phân bố đột biến gen β -globin ở bệnh nhi β -thalassemia (n = 56)

Đột biến gen β -globin	Kiểu hình	Số alen đột biến	Tỉ lệ %
CD 41/42 (- TCTT)	β^0	21	25,3
CD 17 (AAG-TAG)	β^0	15	18,1
CD 26 (GAG-AAG)	β^E	33	39,8
CD 71/72 (+ A)	β^0	13	15,7
CD 95 (TAC-TAA)	β^0	3	3,6
IVS I-1 (G - T)	β^0	1	1,2
Tổng		86	100,0

Bảng 3 cho thấy, có 86 alen đột biến gen β -thalassemia và có những bệnh nhi kết hợp 2 đột biến. Tỷ lệ phát hiện đột biến là 100% bệnh nhi. Có 6 loại đột biến β -thalassemia là CD26 (GAG-AAG), CD41/42 (-TCTT), CD17 (AA-TAG), CD71/72 (+A), CD95 (TAC-TAA) và IVS I-1 (G-T) với tỷ lệ tương ứng lần lượt là 39,8%, 25,3%, 15,7%, 15,1%, 3,6% và 1,2%.

Bảng 4. Phân loại đột biến β -globin theo vị trí gen bị đột biến (n = 56)

Vị trí đột biến	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Exon 1 (CD17, CD26)	18	32,1
Exon 2 (CD41/42, CD 71/72, CD 95)	13	23,2
Exon 1 + Exon 2	24	42,9
Intron 1 (IVS I-1) + Exon 1	1	1,8
Vùng khởi động	0	0,0

Bảng 4 cho thấy các đột biến phát hiện xảy ra ở nhiều vị trí gen, phổ biến nhất ở 2 exon (exon 1 + exon 2) chiếm 42,9%, exon 1 chiếm 32,1%, exon 2 chiếm 23,2%, intron 1 + exon 1 chiếm 1,8%. Không có đột biến xảy ra ở vùng khởi động.

Phát hiện 95,4% đột biến liên quan đến giai đoạn dịch mã RNA. Xuất hiện 1 đột biến ở giai đoạn tiến trình hoàn thiện RNA (1,2%) và 1 đột biến ít gặp (đột biến mất đoạn exon 2 qua vị trí CD95).

Bảng 5. Phân bố bệnh nhi β -thalassemia theo kiểu gen đột biến (n = 56)

Kiểu gen	Kiểu gen phối hợp đột biến	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
$\beta^0\beta^0$		9	16,1
	- Kiểu đồng hợp	5	8,9

	tử		
	CD41/42 – CD41/42	2	3,6
	CD71/72 – CD71/72	3	5,3
	- Dị hợp tử kép 2 đột biến	4	7,2
	CD41/42 – CD17	1	1,8
	CD17 – CD71/72	1	1,8
	CD17 – IVS I-1	1	1,8
	CD17 – CD95	1	1,8
$\beta^0\beta^E$	- Dị hợp tử phối hợp HbE	26	46,3
	CD17 – CD26	5	8,9
	CD41/42 – CD26	12	14,2
	CD71/72 – CD26	8	13,8
	CD95 – CD26	1	1,8
$\beta^0\beta$	- Dị hợp tử đơn	21	37,6
	CD17	6	10,7
	CD26	7	12,6
	CD41/42	6	10,7
	CD71/72	1	1,8
	CD95	1	1,8

Bảng 5 cho thấy có 15 kiểu gen phối hợp đột biến, gặp nhiều nhất là kiểu gen dị hợp tử phối hợp HbE ($\beta^0\beta^E$) với 46,3%. 37,6% bệnh nhi có kiểu gen dị hợp tử đơn ($\beta^0\beta$) và ít gặp kiểu gen $\beta^0\beta^0$ chiếm 16,1%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tuổi vào viện trung bình của bệnh nhi thalassemia là $6,93 \pm 5,0$ tuổi. Tuổi phát hiện bệnh trung bình là $1,86 \pm 2,52$ tuổi. Tỷ lệ nam: nữ là tương đương nhau. Những nghiên cứu khác trên bệnh nhi thalassemia cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi [3].

Có 83,1% bệnh nhi của chúng tôi vào viện trong độ tuổi từ 1- <15 tuổi. Đối với bệnh nhi α -thalassemia vào viện không có sự chênh lệch lớn giữa các nhóm tuổi, trong khi 66% bệnh nhi β -thalassemia vào viện trong nhóm 5-15 tuổi. Nhóm trẻ mắc thalassemia trong nghiên cứu của Phan Hùng Việt gặp nhiều nhất là từ 6-10 tuổi chiếm 40,5%, nhóm tuổi >5 tuổi 64,9% [3].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết bệnh nhi thalassemia phát hiện bệnh ở lứa tuổi <5 tuổi chiếm 85,6%. Có 51,9% bệnh nhi α -thalassemia phát hiện bệnh trong khoảng từ 1- <5 tuổi; 85,8% bệnh nhi β -thalassemia phát hiện bệnh <5 tuổi. Nguyễn Hoàng Nam thấy 88,4% bệnh nhi thalassemia dưới 5 tuổi [4]. Như vậy, các thể bệnh càng nặng thì càng có xu hướng phát hiện sớm hơn bởi các biểu hiện lâm

sàng rõ rệt và nặng nề.

- Đột biến gen của bệnh nhi α -thalassemia: Đột biến SEA là đột biến mất hai gen trên cùng một NST phổ biến nhất ở Đông Nam Á. Kết quả của chúng tôi thấy có 23/27 bệnh nhi α -thalassemia mang đột biến gen này, tương đương với 56,1% đột biến alen SEA. Theo Nguyễn Khắc Hân Hoan, đột biến xóa đoạn SEA chiếm đến 51,6% [5]. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhi mang đột biến SEA trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các công bố khác trong khu vực.

Đột biến 3.7 là loại đột biến mất đoạn một gen phổ biến nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhi bị đột biến 3.7 là 14,8%. Tỷ lệ alen đột biến 3.7 trong nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc [6] là 10,8%, khá tương đồng với kết quả của chúng tôi.

Chúng tôi thấy chủ yếu bệnh nhi α -thalassemia đột biến gen hemoglobin thể HbCs – SEA và SEA, chiếm 66,6%. Bên cạnh đó, tỉ lệ bệnh nhi xuất hiện đột biến HbCs và 3.7 chiếm tỉ lệ cao lần lượt là 40,7% và 14,9%. Chỉ tính riêng những dạng đột biến trên (SEA, HbCs và 3.7) thì đã chiếm tới 92,7% trong nhóm các đột biến α -thalassemia. Những dạng alen này cũng chiếm tỉ lệ rất cao (> 90%) trong một nghiên cứu đã được công bố trước đây [5].

- Đột biến gen của bệnh nhi β -thalassemia: Hiện nay, đã phát hiện trên 200 đột biến gen HBB, phần lớn là đột biến điểm [4]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy các alen bị đột biến trong bệnh β -thalassemia xuất hiện 6 kiểu đột biến với tỉ lệ lần lượt là CD26 (39,8%), CD41/42 (25,3%), CD71/72 (15,7%), CD17 (15,1%), CD95 (3,6%) và IVS I-1 (1,2%). Theo Nguyễn Khắc Hân Hoan, các đột biến trên cũng chiếm 99% [5]. Một tác giả khác thấy tỉ lệ các kiểu đột biến là CD17 (37,4%), CD42 (31,8%), CD26 (HbE) (22,4%), CD71/72 (2,8%), IVS1-1 (0,93%) [7]. Nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc, đột biến CD17 (33,3%), CD42 (28%) và CD26 (HbE) (23,6%) [6]. Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với nhận xét: Những đột biến trên đây cũng là những đột biến phổ biến nhất tại Đông Nam Á và Việt Nam.

Kiểu gen đồng hợp tử $\beta^0\beta^0$ (CD41/42 – CD41/42 và CD71/72 – CD71/72) chiếm 8,9%; kiểu gen dị hợp tử kép 2 đột biến $\beta^0\beta^0$ (CD41/42 – CD17; CD17 – CD71/72; CD17 – IVS I-1 và CD17 – CD95) chiếm 7,2%. Kiểu gen dị hợp tử phối hợp HbE ($\beta^0\beta^E$) chiếm 46,3% và kiểu gen dị hợp tử đơn ($\beta^0\beta$) chiếm 37,6%. Tỷ lệ các kiểu gen thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của tác giả khác [7], [8].

Các đột biến gen của bệnh nhi β -thalassemia phát hiện ở nhiều vị trí gen, phổ biến nhất ở 2 exon (exon 1 + exon 2) chiếm 42,9%, exon 1 chiếm 32,1%, và intron 1 + exon 1 chiếm 1,8%. Không có trường hợp nào xảy ra đột biến ở vùng khởi động. Khi tiến hành phân tích theo chức năng gen bị đột biến, có 97,6% đột biến liên quan đến giai đoạn dịch mã RNA và không có đột biến nào ở giai đoạn phiên mã. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu đã được thực hiện trước đó. Theo một nghiên cứu trước đây, đột biến ở vùng exon nhiều hơn ở intron và vùng khởi động và phần lớn các đột biến xảy ra ở tiền trình dịch mã [4]. Đột biến dịch mã RNA gây bệnh nặng hơn do không tổng hợp được mạch β -globin. Các đột biến ở khu vực phiên mã gây bệnh nhẹ hơn, vì còn tổng hợp được mạch β -globin.

Những kết quả mà chúng tôi góp phần khảo sát tần suất đột biến gen gây bệnh thalassemia và sự phân bố kiểu gen đột biến ở bệnh nhi thalassemia đang điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Từ đó xây dựng và phát triển chiến lược sàng lọc, chẩn đoán sớm và quản lý nguồn gen bệnh thalassemia tại Hải Phòng.

V. KẾT LUẬN

Có 23/27 bệnh nhi α -thalassemia có đột biến gen SEA; 14,8% bệnh nhi có đột biến 3.7. Có 66,6% bệnh nhi α -thalassemia đột biến gen hemoglobin thể HbCs – SEA và SEA; Tỷ lệ alen đột biến SEA, HbCs và 3.7 là 92,8%. Các alen bị đột biến của bệnh nhi β -thalassemia xuất hiện 6 kiểu đột biến là CD26 (39,8%), CD41/42 (25,3%), CD71/72 (15,7%), CD17 (15,1%), CD95 (3,6%) và IVS I-1 (1,2%). Có 15 loại kiểu gen đột biến, phối hợp thành các dạng kiểu gen: kiểu gen dị hợp tử phối hợp HbE ($\beta^0\beta^E$) chiếm 46,3%; kiểu gen dị hợp tử đơn ($\beta^0\beta$) chiếm 37,6%; kiểu gen đồng hợp tử $\beta^0\beta^0$ chiếm 8,9%; kiểu gen dị hợp tử kép 2 đột biến $\beta^0\beta^0$ chiếm 7,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shelth S (2017).** Beta-thalassaemia. BMJ best practice.
2. **Shelth S (2017).** Anpha-thalassaemia. BMJ Best Practice. .
3. **Phan Hùng Việt (2016).** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm bệnh Thalassaemia ở trẻ em tại khoa nhi Bệnh viện Trung ương Huế. Tạp Chí Dược Học - Trường Đại Học Dược Huế, Tập 6, số 5-tháng 10/2016, 104–110.
4. **Nguyễn Hoàng Nam (2019),** Nghiên cứu kiểu hình và kiểu gen ở bệnh nhi beta-thalassaemia, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013),** Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh anpha-thalassaemia và beta-thalassaemia, Luận văn Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
6. **Ngô Diễm Ngọc (2017),** Nghiên cứu đặc điểm

lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh anpha-thalassemia, Luận văn Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

7. **Nguyễn Thị Thu Hà (2017)**, Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen globin và theo dõi điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học -

Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013 - 2016, Luận văn Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

8. **Nguyễn Hoàng Nam, Lý Thị Thanh Hà, Dương Bá Trực và CS (2017)**. Đột biến gen ở bệnh nhân thalassemia tại bệnh viện Nhi Trung Ương. Tạp Chí Nhi Khoa, 10(5), 46-51.

YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG SINH NON SAU PHẪU THUẬT LASER QUANG ĐÔNG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG TRUYỀN MÁU SONG THAI TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Phan Thị Huyền Thương^{1,2}, Nguyễn Duy Anh^{1,2}, Hồ Sỹ Hùng², Nguyễn Thị Sim¹, Nguyễn Thị Thu Hà¹, Trương Quang Vinh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định yếu tố tiên lượng nguy cơ sinh non sau phẫu thuật laser quang đông điều trị hội chứng truyền máu song thai (HCTMST). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp không đối chứng, từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 11 năm 2020, 21 thai phụ được chẩn đoán HCTMST giai đoạn II - IV theo phân loại Quintero, tuổi thai từ 16 - 26 tuần được phẫu thuật laser đông mạch máu dây rốn chọn lọc điều trị HCTMST. **Kết quả:** Tuổi thai trung bình lúc sinh là $34,70 \pm 4,33$, tuần thai thai giữ thêm trung bình từ lúc phẫu thuật 12,97 tuần. Trên 50% thai phụ đẻ non dưới 37 tuần, 31% đẻ non dưới 34 tuần. Nguy cơ sinh non trước 34 tuần sau phẫu thuật tăng lên 4,33 lần nếu tuần thai phẫu thuật trên 22 tuần, tương tự nguy cơ sinh non tăng lên hơn 8,67 lần nếu chiều dài cổ tử cung 48 giờ sau phẫu thuật giảm trên trên 9,5%. Tỷ lệ sống của sơ sinh sau phẫu thuật là 90,48%. Sau phẫu thuật có 2 ca thai lưu trong vòng 7 ngày sau phẫu thuật chiếm 6,06%, không ghi nhận biến chứng trong phẫu thuật và biến chứng mẹ sau phẫu thuật. **Kết luận:** Tuần tuổi thai lúc phẫu thuật và thay đổi chiều dài cổ tử cung sau phẫu thuật 48 giờ là yếu tố có thể tiên lượng nguy cơ đẻ non sau phẫu thuật.

Từ khoá: Hội chứng truyền máu song thai, song thai, sinh non, phẫu thuật, laser.

SUMMARY

PROGNOSTIC FACTORS OF PRETERM BIRTH AFTER LASER UMBILICAL CORD ABLATION FOR TWIN-TWIN TRANSFUSION SYNDROME AT HANOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Objectives: To evaluate the prognostic factors to

the risk of preterm birth after laser umbilical cord ablation in the treatment of twin-twin transfusion syndrome (HCTMST). **Methods:** This was a prospective study, data collected from October 2019 to November 2020 at Fetal Medicine center in HOGH. Twenty-one twins with a diagnosis of HCTMST stage II, III, IV before 26 gestations according to Quintero classification performed selected umbilical cord laser ablation. **Results:** The mean gestational age at birth was $34,70 \pm 4,33$ weeks, the average time of additional pregnancy retention after surgery was 12,97 weeks. The rate of preterm birth under 37 weeks was over 50%, 31% of premature birth under 34 weeks. The risk of preterm birth before 34 weeks of surgery increased by 4,33 times if the gestational week was more than 22 weeks. Similarly, the risk of preterm birth increased more than 8,67 times if the change in cervical length 48 hours after surgery was more than 9,5%. The survival rate of newborns after surgery was 90,48%. There were 2 stillbirths within 7 days after the operation, accounting for 6,06%, no intraoperative complications, and maternal complications after surgery were recorded. **Conclusion:** Gestational week at surgery and change in cervical length 48 hours after surgery are prognostic factors for the risk of preterm delivery after surgery.

Key words: Twin - Twin transfusion syndrome, twin, preterm birth, surgery, laser.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng truyền máu song thai (HCTMST) chiếm khoảng 10 - 15% các trường hợp song thai một bánh rau hai buồng ối [1]. Phẫu thuật laser quang đông với hai kỹ thuật laser đông các cầu nối mạch và laser đông mạch máu dây rốn chọn lọc đã trở thành phương pháp lựa chọn đầu tay trong điều trị HCTMST [2], [3]. Tuy nhiên, phẫu thuật này có liên quan đến việc tăng nguy cơ sinh non với tuổi thai trung bình khi sinh từ 29-33 tuần [2], [4]. Sinh non bên cạnh gây tăng chi phí chăm sóc trẻ sinh non còn là yếu tố quan trọng nhất liên quan trực tiếp đến khả năng sống sót sơ sinh và ảnh hưởng đến các biến chứng

¹Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

²Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Y Dược - Đại Học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Huyền Thương

Email: phanhuyenthuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 4.11.2021

Ngày duyệt bài: 15.11.2021