

V. KẾT LUẬN

- Đa số khối ung thư dạ dày nằm ở 1/3 dưới (77,1%).
- Các khối u có kích thước: chiều dài 53,9 ± 19,3mm, chiều dày 17,3 ± 7,7mm.
- Cắt lớp vi tính 64 dãy chẩn đoán đúng giai đoạn T 62,9%, chẩn đoán dưới mức 31,4% và chẩn đoán quá mức 5,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Sang (2019), "Nghiên cứu giá trị của cắt lớp vi tính đa dãy trong chẩn đoán giai đoạn ung thư dạ dày", Luận Án Tiến Sĩ, Viện Nghiên Cứu Khoa Học Y Dược Lâm Sàng 108.
2. Trần Thị Me Tâm, Lê Trọng Khoan, Dương Phước Hùng (2016), "Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và đánh giá tính chất xâm lấn, di căn của ung thư dạ dày trên cắt lớp vi tính đa dãy", Điện Quang Việt Nam, 23, 26-32.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for

- 36 Cancers in 185 Countries", CA Cancer J Clin, 71(3), 209-249.
4. Yaprak G, Tataroglu D, Dogan B, et al. (2020), "Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: Single-centre experience", Northern clinics of Istanbul, 7(2), 146.
5. Kim JW, Shin SS, Heo SH, et al. (2012), "Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual", European radiology, 22(3), 654-662.
6. Tsurumaru D, Miyasaka M, Muraki T, et al. (2017), "Diffuse-type gastric cancer: specific enhancement pattern on multiphasic contrast-enhanced computed tomography", Japan Radiological Society, 35, 289-295.
7. Lorenzo B, Barni L, Masini G, et al. (2014), "Multiple detector-row CT in gastric cancer staging: prospective study", Journal of Cancer Therapy, 5(14), 1438.
8. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, et al. (2007), "Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT - correlation with surgical and histopathologic results", Radiology, 242(2), 472.

ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN F8 Ở CÁC GIA ĐÌNH THAM GIA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TRƯỚC LÀM TỔ BỆNH HEMOPHILIA A

Nguyễn Minh Tâm¹, Nguyễn Duy Bắc¹,
Nguyễn Thanh Tùng², Đặng Tiến Trường¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hemophilia A là bệnh rối loạn đông máu di truyền phổ biến trên thế giới và tại Việt Nam. Xét nghiệm di truyền trước làm tổ (Preimplantation genetic testing for monogenic disease, PGT-M) giúp các gia đình có con không bị bệnh, góp phần dự phòng bệnh Hemophilia A. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định các kiểu đột biến gen F8 ở các gia đình tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ bệnh Hemophilia A. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có phân tích trên 16 gia đình tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ bệnh Hemophilia A. **Kết quả nghiên cứu:** 100% các gia đình tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ có vợ mang gen, chồng khỏe mạnh. Tỷ lệ gia đình có con đã sinh bị bệnh Hemophilia A là 87,5%, tỷ lệ đã phải đình chỉ thai do mang thai bị bệnh Hemophilia A là 6,25%. Kiểu đột biến gen F8 của gia đình gồm: đảo đoạn intron 22 (62,5%), đột biến tại exon 14 (31,25%), đột biến tại exon 11 (6,25%). **Kết luận:** Trong 16 gia đình tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ bệnh Hemophilia A có đột biến intron 22 chiếm tỷ lệ cao nhất 62,5%, tỷ

lệ thấp hơn là đột biến tại exon 14 chiếm 31,25%, đột biến tại exon 11 chiếm 6,25%.

Từ khóa: đột biến gen F8, xét nghiệm di truyền trước làm tổ, Hemophilia A.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF F8 GENE MUTATIONS IN FAMILY PARTICIPANTS IN PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR HEMOPHILIA A

Introduction: Hemophilia A is a common inherited blood clotting disorder in the world and in Vietnam. Preimplantation genetic testing for monogenic disease (PGT-M) help couple at risk of disease having healthy livebirth and preventing hemophilia A. **Objectives:** Identification of F8 gene mutations in 16 families participating in the preimplantation genetic testing for hemophilia A. **Method:** cross sectional study description with analysis in families participants in the preimplantation genetic testing for hemophilia A. **Results:** 100% of families participating in preimplantation genetic testing for hemophilia A have carrier wife and healthy husband. The percentage of families with a child born with hemophilia A was 87.5%, the rate of pregnant termination due to pregnancy with hemophilia A was 6.25%. The F8 gene mutation of the family: intron 22 inversion accounted for 62.5%, exon 14 mutation accounted for 31.25%, exon 11 mutation accounted for 6.25%. **Conclusions:** In families participating in

¹Học viện Quân Y

²Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Bắc

Email: nguyenduybac@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.5.2022

Ngày duyệt bài: 30.5.2022

the preimplantation genetic testing of Hemophilia A, intron 22 mutation accounts for the highest rate 62.5%, a lower rate was mutation in exon 14 accounting for 31.25% and mutation in exon 11 accounting for 6.25%.

Keywords: F8 gene mutation, preimplantation genetic testing, Hemophilia A.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A là bệnh rối loạn đông máu di truyền liên kết nhiễm sắc thể X, do đột biến gen F8, giảm yếu tố VIII, gây chảy máu khó đông, có thể dẫn tới tử vong. Trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1/5000 ở nam giới [1]. Kỹ thuật chẩn đoán trước sinh giúp tránh sinh con bị bệnh dựa trên việc chọc ối ở thời điểm thai 16 tuần tuổi. Tuy nhiên, cặp vợ chồng mang gen phải đối mặt với nguy cơ đình chỉ thai khi thai nhi bị bệnh. Để khắc phục hạn chế này, kỹ thuật phân tích di truyền trước chuyển phôi cho bệnh lý đơn gen (Preimplantation Genetic Testing, PGT-M) đã được sử dụng. PGT-M là sự kết hợp giữa kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (In vitro fertilization - IVF) tạo phôi với việc xét nghiệm di truyền nhằm lựa chọn phôi không bị bệnh. Gen F8 lớn, đột biến trong bệnh Hemophilia A phức tạp nên kỹ thuật xét nghiệm phôi đối với bệnh Hemophilia A rất khó khăn. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 16 cặp gia đình tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ bệnh Hemophilia A với mục tiêu: "Xác định các kiểu đột biến gen F8 ở các gia đình tham gia xét nghiệm trước làm tổ bệnh Hemophilia A".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 16 cặp vợ chồng tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ bệnh Hemophilia A thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- + Mang gen F8 bị đột biến.
- + Cơ quan sinh sản bình thường về giải phẫu và chức năng.
- + Người vợ trong độ tuổi sinh đẻ.
- + Khi thực hiện IVF có ít nhất 1 phôi ngày 5 sinh thiết được.
- + Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- + Không thực hiện theo các hướng dẫn của bác sĩ và nghiên cứu.
 - + Không đủ hồ sơ nghiên cứu hỗ trợ sinh sản.
- Thời gian nghiên cứu: 9/2018 - 12/2021.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng Phân tích DNA, Bộ môn Giải Phẫu, Học viện Quân Y và Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có

phân tích trên các gia đình tham gia xét nghiệm di truyền trước làm tổ bệnh Hemophilia A.

- **Chỉ tiêu nghiên cứu:**

- + Tuổi trung bình của cặp vợ chồng tham gia nghiên cứu (năm).
- + Tình trạng tổn thương gen F8 của các thành viên trong các gia đình tham gia nghiên cứu.
- + Tiền sử đã mang thai và sinh con bị bệnh Hemophilia A.
- + Tần suất các đột biến gen F8 ở các gia đình.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

- **Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành và chấp thuận của Hội đồng y đức trong nghiên cứu y sinh học Học viện Quân Y.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Tuổi trung bình của các cặp vợ chồng tham gia nghiên cứu (số cặp vợ chồng: n=16)

Tuổi (năm) \ Đối tượng	Vợ	Chồng
Trung bình	31,81	33,44
SD	4,12	4,35
Giá trị lớn nhất	39	41
Giá trị nhỏ nhất	25	25

Tuổi trung bình của người vợ mang gen bệnh khi tham gia nghiên cứu là: 31,81 ± 4,12 tuổi. Tuổi trung bình của người chồng bình thường khi tham gia nghiên cứu là: 33,44 ± 4,35 tuổi.

Bảng 3.2. Tình trạng đột biến gen F8 của các thành viên trong các gia đình tham gia nghiên cứu (số gia đình: n=16)

Đối tượng	Tình trạng tổn thương gen F8	Số lượng
Chồng	F8/-	16
Vợ	F8/f8	16
Con	f8/-	14
Người thân	F8/f8	2

***Chú thích:** F8: gen không mang đột biến, f8: gen mang đột biến.

100% các gia đình tham gia xét nghiệm trước làm tổ có vợ mang gen, chồng khỏe mạnh.

Bảng 3.3. Tình trạng mang thai và sinh con bị bệnh Hemophilia A (số cặp vợ chồng: n=16)

Tình trạng mang thai và sinh con bị Hemophilia A	Số cặp vợ chồng	Tỷ lệ (%)
Đã có tiền sử đình chỉ thai do mang thai bị bệnh Hemophilia A	1	6,25
Đã sinh con bị bệnh Hemophilia A	14	87,5

Không có tiền sử mang thai bị bệnh hoặc sinh con bị bệnh	2	12,5
--	---	------

Đa số các cặp vợ chồng tham gia nghiên cứu đều đã sinh một con trai bị bệnh (81,25%), chỉ có 02 cặp vợ chồng không có tiền sử mang thai bị bệnh hoặc sinh con bị bệnh (12,5%). Có 01 cặp vợ chồng có tiền sử phải đình chỉ thai do chọc hút dịch ối làm xét nghiệm chẩn đoán trước sinh có kết quả thai bị bệnh (6,25%).

Bảng 3.4. Tần suất các đột biến gen F8 ở các gia đình (số gia đình: n=16)

Loại đột biến	Số lượng người vợ mang gen bệnh	Tỷ lệ
Đảo đoạn intron 22	10	62,5
Đột biến tại exon 14	5	31,25
Đột biến tại exon 11	1	6,25
Tổng	16	100,0

Những đột biến thường gặp ở người vợ mang gen bệnh là đột biến đảo đoạn intron 22, đột biến exon 14, đột biến exon 11. Đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm tỷ lệ cao nhất (62,5%).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi người vợ có ảnh hưởng đến kết quả thụ tinh trong ống nghiệm và kết quả chuyển phôi, tỷ lệ có thai giảm dần theo tuổi người mẹ. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ từ 20 đến 30 tuổi có kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tốt nhất [2]. Theo Yan và CS. (2012), tỷ lệ có thai ở những người mẹ ở nhóm từ 21 đến 30 tuổi là 59,79%, ở nhóm từ 31 đến 35 tuổi là 56,53%, ở nhóm từ 36 đến 40 tuổi là 47,47%, ở nhóm từ 41 tuổi trở lên là thấp nhất (26,87%) [2]. Bảng 3.1 cho thấy độ tuổi trung bình của người vợ khi tham gia nghiên cứu là 31,81±4,12 tuổi. Độ tuổi này cao hơn so với lứa tuổi tối ưu để sinh đẻ (dưới 30 tuổi) và ảnh hưởng đáng kể tới thành công của kỹ thuật IVF.

Trong tất cả các cặp vợ chồng, người chồng đều không mang gen bệnh. Do đó, tất cả các gia đình đều có khả năng sinh ra được những người con không mang gen bệnh. Theo quy luật di truyền Mendel, các cặp vợ chồng có vợ mang gen và chồng khỏe mạnh có 25% nguy cơ sinh ra người con bị bệnh, 25% khả năng sinh ra người con mang gen bệnh và 50% cơ hội sinh được những người con khỏe mạnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các cặp vợ chồng đã sinh một con trai bị bệnh (chiếm 87,5%), có 12,5% cặp vợ chồng không có tiền sử mang thai bị bệnh hoặc sinh con bị bệnh. Kết quả này phản ánh một phần thực trạng về dự phòng Hemophilia A chưa đáp ứng được một

cách đầy đủ nhu cầu loại trừ gen bệnh trong các thế hệ gia đình ở Việt Nam. Mặc dù chẩn đoán trước sinh cho bệnh Hemophilia A đã được áp dụng tại các trung tâm xét nghiệm di truyền lớn, nhưng phương pháp này cùng với PGT-M loại trừ bệnh Hemophilia A đều chưa được bảo hiểm y tế chi trả. Đây là một nguyên nhân có một tỷ lệ không nhỏ các em bé bị bệnh và mang gen bệnh Hemophilia được sinh ra ngày nay.

Những cặp vợ chồng mang gen bệnh Hemophilia A đang có nhu cầu sinh con khỏe mạnh có thể lựa chọn chẩn đoán trước sinh hoặc PGT-M. Hiện nay ở Việt Nam, chẩn đoán trước sinh được áp dụng một cách rộng rãi hơn do chi phí không cao bằng PGT-M. Các phương pháp chẩn đoán trước sinh thường được sử dụng là xét nghiệm vật liệu di truyền thu được từ chọc hút dịch ối, lấy máu gai rau, lấy máu cuống rốn... Tuy nhiên, các cặp vợ chồng mang gen bệnh Hemophilia A lựa chọn chẩn đoán trước sinh phải đứng trước nguy cơ đình chỉ thai nếu thai bị bệnh và nhiều nguy cơ khác khi can thiệp vào buồng ối và gai rau như sảy thai, rò ối, nhiễm khuẩn ối, lây các bệnh truyền nhiễm cho thai (HIV, viêm gan B, C, D...), có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới thai ở những sản phụ bất đồng nhóm máu Rh với thai.... Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 01 cặp vợ chồng có tiền sử đình chỉ thai nghén do có kết quả thai bị bệnh khi chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp chọc hút dịch ối. Họ tự nguyện tham gia thực hiện PGT-M với mong muốn cùng lúc có thể tạo ra rất nhiều phôi, tăng lên cơ hội lựa chọn những phôi khỏe mạnh, chuyển vào tử cung của người mẹ để sinh ra những người con khỏe mạnh.

Ở những quần thể khác nhau, tần suất của các đột biến gen F8 cũng khác nhau và triệu chứng lâm sàng có tính chất phụ thuộc vào kiểu đột biến. Zahari M. và CS (2018) nghiên cứu trên quần thể người Malaysia đa sắc tộc cho thấy, 53% bệnh nhân Hemophilia A nặng xảy ra đảo đoạn intron 22 của gen F8, 3,6% xảy ra đảo đoạn intron 1 [3]. Cristina M. (2019) nghiên cứu trên quần thể người Brazil cho thấy bệnh nhân Hemophilia A có tỷ lệ đảo đoạn intron 22 chiếm 41%, đảo đoạn intron 1 chiếm 2,6% [4]. Yunis L.K. (2018) nghiên cứu trên quần thể người Colombia ở bệnh nhân bị Hemophilia A cho thấy tỷ lệ đảo đoạn intron 22 chiếm 42,4%, và đảo đoạn intron 1 chiếm 9,1% [5]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Lưu Vũ Dũng (2014), đột biến đảo đoạn intron 22 chiếm tỷ lệ cao nhất 38,1%, tiếp theo là đột biến sai nghĩa chiếm tỷ lệ 23,9%, chiếm tỉ lệ cao thứ ba là đột biến mất nucleotid,

đột biến vô nghĩa, đột biến thêm nucleotid với tỉ lệ 9,8%. Tỉ lệ thấp nhất là dạng đột biến ở vị trí nối exon-intron và đột biến mất đoạn lớn chiếm tỉ lệ 4,3% [6]. Như vậy, tuy tần suất các đột biến gen F8 khác nhau ở cá quần thể người nhưng tần suất đột biến đảo đoạn intron 22 vẫn chiếm tỉ lệ cao nhất. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên về mức độ thường gặp của đột biến đảo đoạn intron 22. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những đột biến thường gặp ở người vợ mang gen bệnh là đột biến đảo đoạn intron 22 (62,5%). Ngoài ra, còn có đột biến exon 14 (31,25%), đột biến exon 11 (6,25%).

V. KẾT LUẬN

Trong 16 gia đình tham gia xét nghiệm trước làm tổ bệnh Hemophilia A, đột biến intron 22 chiếm tỉ lệ cao nhất 62,5%, tỉ lệ thấp hơn là đột biến tại exon 14 chiếm 31,25%, đột biến tại exon 11 chiếm 6,25%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Keeney S., Mitchell M., Goodeve A. (2010)**, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation: CMGS Website.
2. **Yan J. et al. (2012)**, Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). Science China Life Sciences. 55(8): p. 694-698.
3. **Zahari M. et al. (2018)**, Mutational Profiles of F8 and F9 in a Cohort of Haemophilia A and Haemophilia B Patients in the Multi-ethnic Malaysian Population. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 10(1): p. e2018056-e2018056.
4. **Cristina M. et al. (2019)**, Prevalence of inversions in introns 1 and 22 of the factor VIII gene and inhibitors in patients from southern Brazil. J Bras Patol Med Lab. 2019; 55(6): 598-605.
5. **Luz Karime Yunis, Edgar CabreraJuan, Yunis J. (2018)**, Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. Human and Medical Genetics, Genet Mol. Biol. 41 (4).
6. **Lưu Vũ Dũng (2014)**, Nghiên cứu xác định đột biến gen F8 gây bệnh Hemophilia A. Luận án tiến sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội.

NGHIÊN CỨU KẾT CỤC NỘI VIỆN TRÊN BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM ST CHÊNH LÊN CÓ GÁNH NẶNG HUYẾT KHỐI LỚN ĐƯỢC HÚT HUYẾT KHỐI VÀ CAN THIỆP THÌ ĐẦU

Nguyễn Tuấn Anh*, Nguyễn Thượng Nghĩa*, Nguyễn Tuấn Anh*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hút huyết khối thường quy trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên không đem lại lợi ích trên lâm sàng. Tuy nhiên, kết cục của hút huyết khối trên phân nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên có gánh nặng huyết khối lớn vẫn chưa được tìm hiểu. **Mục tiêu:** Đánh giá kết cục nội viện của các bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên có gánh nặng huyết khối lớn được thực hiện hút huyết khối khi can thiệp mạch vành thì đầu. **Phương pháp:** Tiến cứu có can thiệp. **Kết quả:** 147 bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên có gánh nặng huyết khối lớn được chia thành nhóm hút huyết khối + can thiệp (n = 71) và nhóm can thiệp thường quy (n = 76). Tỉ lệ giảm chênh của đoạn ST và chỉ số tưới máu cơ tim TMP = 3 trong nhóm hút huyết khối cao hơn nhóm nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Tử vong nội viện trong nhóm hút huyết khối thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (10,5% so với 1,4%; p = 0,034). Không có sự khác biệt về tỷ lệ đột quỵ giữa hai nhóm. **Kết luận:** Hút huyết khối trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST

chênh lên có gánh nặng huyết khối lớn giúp giảm nguy cơ tử vong nội viện và cải thiện sự giảm chênh của đoạn ST và chỉ số tưới máu cơ tim

SUMMARY

IN-HOSPITAL OUTCOMES OF MANUAL THROMBUS ASPIRATION FOR PATIENTS UNDERGOING PRIMARY PCI FOR ACUTE STEMI WITH HIGH THROMBUS BURDEN

Background: Routine thrombus aspiration during primary PCI does not improve clinical outcomes. However, the outcomes of manual thrombus aspiration for patients undergoing primary PCI for acute STEMI with high thrombus burden is still unclear. **Objective:** Evaluate the in-hospital outcomes of using manual thrombus aspiration in STEMI patients under going primary PCI and showing high thrombus burden. **Method:** Interventon prospective study. **Result:** 147 STEMI patients with high thrombus burden in coronary angiography divides into thrombus aspiration and PCI (n = 71) or conventional PCI (n=76). The ST-segment resolution and TIMI myocardial perfusion grading (TMP = 3) were significant higher in the aspiration +PCI group compared with the conventional PCI group. In-hospital mortality rate was lower in the aspiration +PCI group compared with the conventional PCI group (10,5% versus 1,4%; p = 0,034). There was no significant differences in the incidence of

*Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thượng Nghĩa

Email: nghia2000@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 24.5.2022

Ngày duyệt bài: 30.5.2022