

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN KCND3 VÀ HCN4 ĐIỀU KHIỂN KÊNH DẪN TRUYỀN K⁺ Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG BRUGADA

Lường Tú Huy¹, Phạm Lê Anh Tuấn¹, Trần Văn Khánh¹

TÓM TẮT

Được mô tả lần đầu năm 1992, hội chứng Brugada (BrS) có tỷ lệ cao ở Châu Á, đặc biệt khu vực Đông Nam Á (5–14/1.000), trong đó có Việt Nam. Là nguyên nhân gây ra 4 - 12% cái chết đột tử do tim ở nam giới dưới 40 tuổi. Nguyên nhân chính do đột biến các gen mã hóa protein kênh điện áp, cho đến nay hơn 300 biến thể gây bệnh ở 19 gen khác nhau đã được báo cáo. Trong đó gen KCND3 và HCN4 đóng một vai trò rất quan trọng trong việc biểu hiện bệnh thông qua tác động điều khiển kênh K⁺, là nguyên nhân trực tiếp ảnh hưởng đến quá trình tái cực của tim. Mục tiêu xác định đột biến gen trên 2 gen KCND3 và HCN4. Đối tượng và phương pháp: 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada tại Viện Tim mạch Việt Nam được tiến hành giải trình tự gen bằng phương pháp Sanger. Kết quả: nghiên cứu xác định được 3/30 bệnh nhân có đột biến, gen KCND3 chiếm 6,7% (2/30), gen HCN4 chiếm 3,3% (1/30), 100% đột biến là thay thế nucleotid và chưa từng được công bố trước đây.

Từ khóa: Brugada, HCN4, KCND3

SUMMARY

IDENTIFICATION OF MUTATION IN THE KCND3 AND HCN4 GENES CONTROLLING K⁺ CHANNELS IN PATIENTS WITH BRUGADA SYNDROME

First described in 1992, Brugada syndrome (BrS) has a high prevalence in Asia, especially in Southeast Asia (5–14/1,000), including Vietnam. It is responsible for 4 to 12% of sudden cardiac death in men under 40 years of age. Caused primarily by mutations in genes encoding voltage-channel proteins, more than 300 pathogenic variants in 19 different genes have been reported to date. In which, KCND3 and HCN4 genes play a very important role in disease expression through controlling the K⁺ channel, which is the direct cause of cardiac repolarization. The objective was to identify genetic mutations on 2 genes KCND3 and HCN4. Subjects and methods: 30 patients diagnosed with Brugada syndrome at the Vietnam Heart Institute were sequenced by Sanger method. Results: the study identified 3/30 patients with mutations, the KCND3 gene accounted for 6.7% (2/30), the HCN4 gene accounted for 3.3% (1/30), 100% of the mutations were replacements nucleotides and has never been published before.

Keywords: BrS, HCN4, KCND3

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Khánh

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 25.10.2022

Ngày duyệt bài: 31.10.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BrS là hội chứng có tính di truyền, đặc trưng bởi tình trạng rối loạn tái cực biểu hiện trên điện tâm đồ (ECG), dạng block nhánh phải, ST chênh ≥ 2 mm ở các chuyển đạo trước tim phải, đồng thời kèm theo gia tăng nguy cơ ngất và đột tử¹. Tần suất mắc BrS trên toàn thế giới khoảng 5/10 000 dân, tỷ lệ cao hơn nhiều ở Châu Á, đặc biệt khu vực Đông Nam Á khoảng 5-14/1000^{2,3}. Các quốc gia báo cáo có nhiều ca bệnh nhất phải kể đến như Thái Lan, Philippin và Nhật Bản. Tần suất mắc bệnh ở nam giới cao gấp 8 đến 10 lần nữ giới, dù tình trạng di truyền gen bệnh không liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính⁴.

Về nguyên nhân, BrS có thể do tương tác hệ thần kinh thực vật⁴, nghiện cocaine⁵, sử dụng thuốc hướng tâm thần⁶ nhưng nguyên nhân chính là do di truyền. Cho đến nay hơn 300 biến thể gây bệnh ở 19 gen khác nhau đã được báo cáo. Bất chấp những phát triển đang diễn ra trong việc tìm hiểu về nguyên nhân di truyền của Brs, chỉ 30% - 35% các ca bệnh được chẩn đoán lâm sàng được chẩn đoán di truyền⁵. Có rất nhiều giả thuyết được đưa ra để nói về cơ chế bệnh sinh của BrS, chúng không chỉ có tác động riêng lẻ mà còn phối hợp của một hay nhiều yếu tố để biểu hiện kiểu hình của hội chứng. Song chúng đều được xoay quanh và liên quan đến rối loạn hoạt động của các kênh ion, làm thay đổi dòng ion trao đổi qua màng tế bào, dẫn đến thay đổi chu kỳ điện thế hoạt động của cơ tim. Kênh ion có ảnh hưởng trực tiếp đến BrS gồm Na⁺, K⁺ và Ca⁺. Trong đó, kênh ion K⁺ đóng một vai trò rất quan trọng trong việc trực tiếp ảnh hưởng đến quá trình tái cực của tim. Gen KCND3⁶ và HCN4^{7(p4)} là một trong số các gen điều khiển kênh ion K⁺ có đột biến phổ biến nhất trong nhóm gen điều khiển kênh ion K⁺. Gen KCND3 nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 1, băng 13, băng phụ 2 (1p13.2), gồm 8 exon⁸. và gen HCN4 nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 15, băng 24, băng phụ 1 (15q24.1), gồm 8 exon⁹. Theo nghiên cứu mới nhất của Gourraud JB (2017) thì tỷ lệ đột biến ở các gen KCND3, HCN4 đều <1%.

Tại Việt Nam các công trình nghiên cứu chủ yếu khai thác khía cạnh lâm sàng, một số ít nghiên cứu về gen lại tập trung vào kênh Na⁺ họ

SCN (5a, 5b, 1a, 1b) có tần suất phổ biến nhất. Tuy nhiên vai trò trong biểu hiện kiểu hình BrS của kênh K⁺ là rất quan trọng. Việc xác định đột biến giúp chẩn đoán sớm bệnh, giúp giảm nguy cơ đột tử không báo trước ở người bệnh, phát hiện người lành mang bệnh để có các tư vấn di truyền sớm cho người bệnh. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu "Phát hiện đột biến gen KCND3 và HCN4 trên bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc Hội chứng Brugada tại Viện Tim mạch Việt Nam. Bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Brugada dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội nghị Tim Châu Âu¹¹.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân chỉ có ECG dạng Brugada hoặc các bệnh lý khác có ECG tương tự Brugada (nhồi máu cơ tim, cơn đau ngực do co thắt mạch vành...).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian nghiên cứu. Từ tháng 05 năm 2021 đến 07 năm 2022.

Địa điểm nghiên cứu. Xét nghiệm xác định đột biến gen KCND3, và HCN4 được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen – Protein Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3. Các quy trình áp dụng

Phương pháp thu mẫu: lấy mẫu thuận tiện 2ml máu toàn phần bệnh nhân được chẩn đoán mắc Brugada đựng trong ống chống đông EDTA.

Phương pháp tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ máu toàn phần theo kit của hãng Promega (USA). Tất cả các mẫu sau tách chiết được đo độ tinh sạch bằng máy quang phổ Nanodrop. Chỉ những mẫu có tỷ số A260/A280 $\geq 1,8$ mới đạt yêu cầu về độ tinh sạch và được sử dụng để phân tích gen.

Phương pháp PCR: Sử dụng các cặp mồi đặc hiệu của từng exo để khuếch đại toàn bộ các gen nghiên cứu (KCND3 và HCN4). Trình tự mồi được thiết kế trên hệ thống Primer3 (v.0.4.0). Thành phần phản ứng PCR: tổng thể tích 10 μ l gồm: 2 μ l DNA, 1 μ l primer (F/R), 5 μ l Gottaq 2x, 2 μ l nước cất. Chu trình nhiệt của phản ứng: 95°C/5 phút, (95°C/30 giây, 58°C/30 giây, 72°C/30 giây) x 35 chu kỳ, 72°C/5 phút, giữ ở 15°C.

Phương pháp điện di: Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5%, 100v trong 30 phút.

Phương pháp giải trình tự gen: Quy trình được thực hiện theo hướng dẫn của bộ kit BigDye™ Terminator 3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI – Mỹ). Sản phẩm PCR giải trình tự gen sau khếch đại được tinh sạch và điện di trên hệ thống ABI -3500 Genetic Analyzer.

2.4. Xử lý số liệu: Kết quả đột biến được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench 6.0 (Qiagen, Đức) và được so sánh với dữ liệu trình tự chuẩn từ NCBI Genebank.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu tuân thủ tuyệt đối các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh. Đề tài được thông qua hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội tại quyết định số 48/HĐĐDDHYHN, ngày 12 tháng 01 năm 2017. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và hoàn toàn có thể rút khỏi nghiên cứu khi bệnh nhân không đồng ý tiếp tục tham gia. Bệnh nhân được thông báo kết quả xét nghiệm gen để giúp cho các bác sỹ tư vấn di truyền hoặc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Các thông tin cá nhân của bệnh nhân hoàn toàn được đảm bảo bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

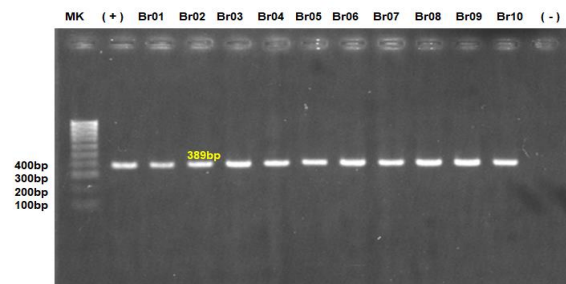
3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	27	90
	Nữ	3	10
Tuổi trung bình		46,4 \pm 10,5	
Khoảng tuổi		32 - 72	

Đặc điểm nhóm nghiên cứu chúng tôi gồm 30 bệnh nhân với 27 bệnh nhân nam chiếm 90% vượt trội so với chỉ 3 bệnh nhân nữ chiếm 10%. Bệnh nhân lớn tuổi nhất tham gia nghiên cứu là 72 tuổi, và bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 32 tuổi. Với tuổi trung bình là 46,4 \pm 10,5.

3.2. Kết quả khếch đại gen. Bằng phản ứng PCR sử dụng 8 cặp mồi đặc hiệu cho các exon gen KCND3, kết quả khuếch đại exon 8, gen KCND3 của 30 bệnh nhân nghiên cứu được minh họa ở hình 1



Hình 1: Kết quả điện di sản phẩm PCR exon

8 của 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu

MK: Maker 1kb; (+) chứng dương; Br01 –Br10 mã bệnh nhân nghiên cứu; (-) chứng âm

Kết quả điện di trên gel agarose 1,5% cho thấy kết quả điện di thu được là một băng sáng duy nhất, rõ nét, kích thước 389bp trùng với chứng dương và đúng với kích thước mỗi khuếch đại exon 8 gen KCND3. Chứng âm không lên chứng tỏ không bị nhiễm DNA ngoại lai. Sản phẩm PCR đảm bảo chất lượng giải trình tự gen

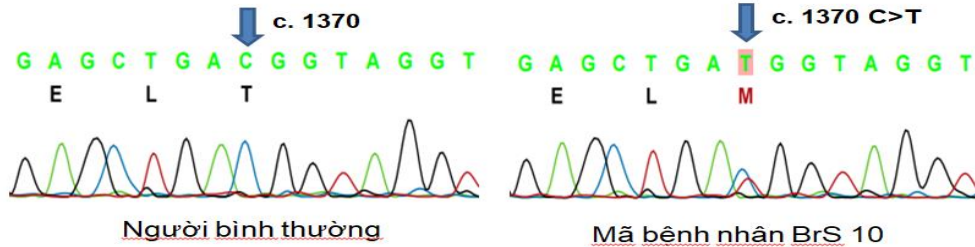
phát hiện đột biến. Tương tự các exon còn lại của gen KCND3 và gen HCN4 cũng cho kết quả tương tự.

3.3. Kết quả giải trình tự gen. Cả 30 bệnh nhân nghiên cứu được xác định đột biến trên 3 gen KCND3, HCN4 bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. Kết quả thu được phát hiện 3 bệnh nhân có đột biến với 3 loại khác nhau và xuất hiện trên 2 gen KCND3 và HCN4. Thông tin bệnh nhân và các đột biến được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Đặc điểm thông tin bệnh nhân và đột biến

STT	Mã số	Giới	Tuổi	Vị trí gen/exon	Đột biến	Acid amin thay đổi	Loại đột biến
1	Br10	Nam	36	KCND3; Exon 4	c.1370C>T	p.Thr457Met	Đị hợp tử
2	Br26	Nam	72	KCND3; Exon 8	c.1882G>A	p.Glu628Lys	Đị hợp tử
3	Br27	Nam	32	HCN4; Exon 8	c.2716G>A	P.Gly906Arg	Đị hợp tử

So sánh kết quả giải trình tự gen của 30 bệnh nhân và trình tự chuẩn trên Genbank thu được dữ liệu 3 đột biến ở bảng 2. Tìm kiếm dữ liệu trên Clinvar thì các đột biến này là đột biến mới, chưa từng được công bố trước đây. 100% bệnh nhân là nam với đột biến thay thế nucleotid.

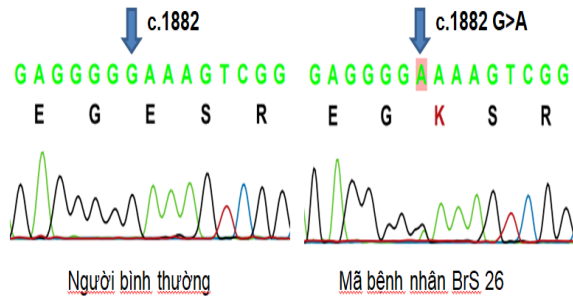


Hình 2: Kết quả đột biến gen KCND3 tại exon 4 tại vị trí c.1370C>T (p.Thr457Met)

E: Glutamate; L: Leucine; T: Threonine; M: Methionine

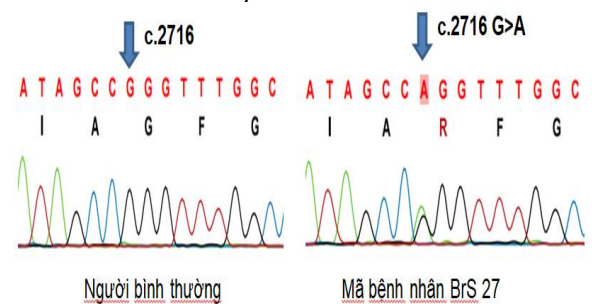
Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Ở vị trí c.1370 của người bình thường có 1 đỉnh tín hiệu duy nhất, tương ứng nucleotid C, ở bệnh nhân BrS 10 có 2 đỉnh tín hiệu trùng nhau tương ứng là nucleotid C và T. Chứng tỏ đột biến tại vị trí c.1370C>T dẫn đến thay đổi bộ ba ACG mã hóa acid amin Threonine thành bộ ba ATG mã hóa acid amin Methionine.

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Ở vị trí c.1882 của người bình thường có 1 đỉnh tín hiệu duy nhất, tương ứng nucleotid G ở bệnh nhân BrS 26 có 2 đỉnh tín hiệu trùng nhau tương ứng là nucleotid G và A. Chứng tỏ đột biến tại vị trí c.1370G>A dẫn đến thay đổi bộ ba GAA mã hóa acid amin Glutamate thành bộ ba AAA mã hóa acid amin Lysine.



Hình 3: Kết quả đột biến gen KCND3 tại exon 8 tại vị trí c.1882G>A (p.Glu628Lys)

E: Glutamate; G: Glycine; K: Lysine; S: Serine; R: Arginine



Hình 4: Kết quả đột biến gen HCN4 tại exon 8 tại vị trí c.2716G>A (p.Gly906Arg)

I: Isoleucine; A: Alanine; G: Glycine; F: Phenylalanine; R: Arginine

Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Ở vị trí c.2716 của người bình thường có 1 đỉnh tín hiệu duy nhất, tương ứng nucleotid G ở bệnh nhân BrS 27 có 2 đỉnh tín hiệu trùng nhau tương ứng là nucleotid G và A. Chúng tỏ đột biến tại vị trí c.2716G>A dẫn đến thay đổi bộ ba GGG mã hóa acid amin Glycine thành bộ ba AGG mã hóa acid amin Arginine.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc Brugada theo tiêu chuẩn của Hội nghị Tim Châu Âu. Với độ tuổi trung bình 46,4 tuổi, dao động trong khoảng 32 – 72 tuổi và tỷ lệ nam cao gấp 9 lần nữ. Theo báo cáo của Gourraud JB (năm 2017)¹⁰ độ tuổi trung bình mắc hội chứng Brugada là < 45 tuổi, với tỷ lệ nam gấp 8 lần nữ mặc dù không có phát hiện di truyền liên kết với giới tính. Giải thích cho sự khác biệt về tuổi trung bình, cũng như tỷ lệ nam nữ trong nhóm nghiên cứu chúng tôi so với Gourraud JB xuất phát từ hai yếu tố sau: một cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ chỉ 30 bệnh nhân, hai là quan niệm khám sức khỏe định kỳ của người dân Việt Nam còn hạn chế, mà bệnh thường phát hiện thông qua khám sức khỏe định kỳ.

Nghiên cứu xác định được 2/30 bệnh nhân có đột biến trên gen KCND3 (chiếm 6,7%). 2/2 đột biến là thay thế nucleotid dạng dị hợp tử (chiếm 100%), 2 đột biến đều chưa từng được công bố trên ngân hàng dữ liệu, nhưng đều được đánh giá có khả năng cao ảnh hưởng đến sự biểu hiện kiểu hình của hội chứng Brugada. Cụ thể, với đột biến c.1370C>T trên exon 4, của gen KCND3 đã biến đổi acid amin thứ 457 từ Threonin thành Methionine. Về tính chất, Threonin là acid amin phân cực, không mang điện, chuỗi bên chứa một gốc -OH thứ cấp (carbon mang nhóm hydroxyl gắn vào 2 nguyên tử carbon) do đó nó được đặc trưng như một acid amin ưa nước. Ngoài ra vị trí của của Threonin trong các phân tử protein thường là nơi diễn ra các sửa đổi sau dịch mã. Threonin được thay thế bằng Methionine là acid amin không phân cực, kỵ nước và chuỗi bên là một gốc có chứa lưu huỳnh. Sự thay đổi này đã làm biến đổi hoàn toàn cấu trúc không gian của gen tại vị trí đột biến và được đánh giá có khả năng gây bệnh BrS. Với đột biến thứ 2 trên gen KCND3 là c.1882G>A, tại exon 8, làm biến đổi acid amin thứ 628 Glutamic thành Lysine. Đặc điểm của acid Glutamic là acid amin tích điện âm, có chứa 2 nhóm -COOH (1 nhóm carboxyl ở chuỗi bên) nên có tính acid. Khi được thay thế bằng acid

amin Lysine tích điện dương, chứa 2 nhóm amin-NH₂. Sự thay đổi này dẫn đến biến đổi cấu trúc không gian của gen KCND3 tại vị trí đột biến và cũng được đánh giá có khả năng gây nên BrS.

Ngoài ra nghiên cứu còn phát hiện ra 1/30 bệnh nhân có đột biến trên gen HCN4, với giới tính là nam và kiểu đột biến là thay thế nucleotid. Cụ thể, đột biến c.2716G>A xuất hiện trên exon 8 làm biến đổi acid amin 906 từ Glycin thành Arginine. Acid amin Glycin là acid amin đơn giản nhất không có chứa nhóm chức ở chuỗi bên thay vào đó chỉ có một nguyên tử hydro, không phân cực, kỵ nước có vai trò trong ổn định và bảo vệ hệ thần kinh¹⁶. Mặt khác acid amin Arginine lại phân cực, tích điện dương, ưa nước cấu tạo phân tử có nhóm guanidine HNC(NH₂)₂ nổi với khung acid amin chuẩn phức tạp hơn nhiều. Điều này đã làm thay đổi hoàn toàn cấu trúc không gian của BrS tại vị trí đột biến và cũng được đánh giá có khả năng gây BrS.

Đây là báo cáo đầu tiên về đột biến gen KCND3 và HCN4 được xác định trên bệnh nhân được chẩn đoán BrS tại Việt Nam. Ngoài các yếu tố về gen các yếu tố khác như sử dụng thuốc hướng thần, cocaine... cũng góp phần biểu hiện kiểu hình của hội chứng Brugada. Vì vậy chúng tôi có đề nghị cần có những nghiên cứu sâu hơn, cỡ mẫu lớn hơn để chứng minh đầy đủ ý nghĩa của các đột biến này, cũng như tìm thêm các đột biến mới trong quần thể người Việt Nam, góp phần nâng cao chất lượng trong chẩn đoán sớm và điều trị giảm thiểu nguy cơ tử vong ở người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger nhóm nghiên cứu đã phát hiện 3/30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có đột biến, xuất hiện trên 2 gen mã hóa kênh ion K⁺ là KCND3 và HCN4. 100% đột biến xuất hiện ở nam giới, với kiểu đột biến thay thế nucleotid dạng dị hợp tử. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện ra 3 đột biến hoàn toàn mới và chưa từng được công bố trên dữ liệu Clinvar và đều dự đoán khả năng cao gây bệnh

VI. LỜI CẢM ƠN

Cám ơn đề tài nghiên cứu phát hiện đột biến gen SCN5A và SCN10A gây hội chứng Brugada bằng kỹ thuật sinh học phân tử quyết định số 2723.QB-BYT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brugada P, Brugada J.** Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and

- electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391-1396. doi:10.1016/0735-1097(92)90253-j
2. **Blangy H, Sadoul N, Coutelour JM, et al.** [Prevalence of Brugada syndrome among 35,309 inhabitants of Lorraine screened at a preventive medicine centre]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98(3):175-180.
 3. **Ito H, Yano K, Chen R, He Q, Curb JD.** The prevalence and prognosis of a Brugada-type electrocardiogram in a population of middle-aged Japanese-American men with follow-up of three decades. *Am J Med Sci.* 2006;331(1):25-29. doi:10.1097/00000441-200601000-00008
 4. **Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al.** The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):765-770. doi:10.1016/s0735-1097(01)01421-8
 5. **Coppola G, Corrado E, Curnis A, et al.** Update on Brugada Syndrome 2019. *Current Problems in Cardiology.* 2021;46(3):100454. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.100454
 6. **Giudicessi JR, Ye D, Kritzberger CJ, et al.** Novel mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 K⁺ channel associated with autopsy-negative sudden unexplained death. *Hum Mutat.* 2012;33(6):989-997. doi:10.1002/humu.22058
 7. **Biel S, Aquila M, Hertel B, et al.** Mutation in S6 domain of HCN4 channel in patient with suspected Brugada syndrome modifies channel function. *Pflugers Arch.* 2016;468(10):1663-1671. doi:10.1007/s00424-016-1870-1
 8. **HomoloGene - NCBI.** Accessed May 18, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene/?term=kcnd3>
 9. **hcn4 - HomoloGene - NCBI.** Accessed May 18, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene/?term=hcn4>

ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG KHU TRÚ LỚP SỢI THẦN KINH QUANH ĐĨA THỊ TRÊN BỆNH NHÂN GLÔCÔM GÓC MỞ NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Phương Thảo¹, Phạm Thị Kim Thanh¹, Nguyễn Thị Hà Thanh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tổn hại khu trú lớp sợi thần kinh quanh đĩa thị trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát giai đoạn tiềm tàng, sơ phát, trung bình và tương quan với tổn hại thị trường. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang trên những bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát đến khám tại bệnh viện mắt trung ương đáp ứng tiêu chuẩn. Chúng tôi tiến hành khám mắt toàn diện, đo thị trường trung tâm 24-2 bằng máy Humphrey, Chụp OCT đầu thị thần kinh bằng máy Cirrus HD- OCT 5000 chế độ chụp Optic Disk Cube 200x200 phân tích lớp sợi thần kinh ONH and RNFL OU Analysis. **Kết quả:** Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 146 mắt của 99 bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát. Có sự biến đổi có ý nghĩa về độ dày lớp sợi thần kinh theo các giai đoạn thị trường ở các vị trí trung bình ($p=0.009$), phía trên ($p=0.034$), phía dưới ($p=0.002$), 5 giờ ($p=0.025$), 6 giờ ($p=0.012$) với độ tin cậy trên 95% ($p<0.05$). Có mối tương quan có ý nghĩa giữa độ dày lớp sợi thần kinh trung bình, độ dày lớp sợi thần kinh phía trên, dưới và các vị trí 1 giờ, 2 giờ, 5 đến 7 giờ, 11 và 12 giờ với các chỉ số thị trường với $p<0.05$. Mối tương quan chặt chẽ nhất thể hiện ở vị trí góc dưới với các chỉ số MD, PSD và VFI lần lượt là 0.341, 0.334 và 0.31. **Kết luận:** Tổn thương khu

trú của lớp sợi thần kinh biến đổi có ý nghĩa ở những bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát giai đoạn sớm, tuy nhiên những biến đổi khu trú ở 1 cung giờ còn ít và cần nghiên cứu thêm. Độ dày lớp sợi thần kinh trung bình và một số vị trí có mối tương quan yếu với tổn hại thị trường giai đoạn sớm.

Từ khóa: góc mở, khu trú, lớp sợi thần kinh

SUMMARY

LOCALIZED PERIPAPILLARY RETINAL NERVE FIBER LAYERS DEFECT IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Purposes: To evaluate focal damage of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) in patients with primary open-angle glaucoma in latent (preperimetric), early and moderate stages according to GSS, Mills 2006 classification and correlation between functional and structural damage. **Methods:** Cross-sectional study. All participants have throughout eye exam, a 24-2 visual field test on Humphrey machine is conducted. RNFL is accessed by Cirrus HD-OCT 5000, protocol Optic Disk Cube 200x200, ONH and RNFL Analysis. **Results:** We conducted a study on 146 eyes of 99 primary open-angle glaucoma patients. There is a significant change in the thickness of the nerve fiber layer according to the market stages at the positions of average ($p=0.009$), upper ($p=0.034$), lower ($p=0.002$), 5 hours ($p=0.025$), 6 hours ($p=0.012$) with a confidence level of over 95% ($p<0.05$). There is a significant correlation between the mean nerve fiber layer thickness, the upper and lower nerve fiber layer thickness and the positions 1 o'clock, 2 o'clock, 5 to 7 o'clock, 11 and 12 o'clock with the indices. market with $p < 0.05$. The strongest

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện mắt Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Thảo

Email: phuongthaojf@gmail.com

Ngày nhận bài: 31.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 25.10.2022

Ngày duyệt bài: 31.10.2022