

trung học cơ sở dân tộc bán trú tỉnh Điện Biên là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng, cho nên cần có những giải pháp can thiệp ưu tiên và kịp thời để cải thiện tình trạng dinh dưỡng góp phần quan trọng cải thiện tình trạng sức khỏe trẻ vị thành niên, vùng dân tộc.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ suy dinh dưỡng thấp còi ở học sinh 11-14 tuổi trường phổ thông dân tộc bán trú tỉnh Điện Biên là 48,0% trong đó (nam giới là 48,7% và nữ là 47,1%), ở mức độ rất nặng có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng. Tỷ lệ suy dinh dưỡng thấp còi mức độ nặng là 13,8%; mức độ trung bình và nhẹ là 34,2%. Tỷ lệ SDD thấp còi cao nhất ở huyện Mường Chà (53,6%), tiếp theo là huyện Tủa Chùa (45,9%). Tỷ lệ SDD gầy còm là 5,8% và thừa cân, béo phì là 3,1%;

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wafaa YAW, Safaa KH and Randa E.** Malnutrition and its associated factors among rural school children in Fayoum Governorate, Egypt. *Journal of Environmental and Public Health*, 2017: 1-9.
2. **Erisman S, Knoblauch AM, Diabougoua S et al.** Prevalence and risk factors of undernutrition among schoolchildren in the Plateau central and Centre-Ouest regions of Burkina Faso. *Infect Dis Poverty*, 2017. 6:17: 1-14.
3. **Wolney LC, Camila MSM, Jéssica CS et al.** Nutritional status of Brazilian schoolchildren: National adolescent school-based health survey 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 21(suppl 1):e180008. 2018.
4. **Yoko H, Kaoru K, Sar K et al.** Urban-rural differences in nutritional status and dietary intakes of school-aged children in Cambodia. *Nutrients*. 11(1):14. 2018.
5. **Nguyễn Song Tú.** Tình trạng dinh dưỡng, đặc điểm cấu trúc và một vài yếu tố liên quan đến suy dinh dưỡng thấp còi ở học sinh 11-14 tuổi thuộc trường phổ thông dân tộc bán trú tại tỉnh Yên Bái, năm 2017. Báo cáo nghiên cứu đề tài nghiên cứu khoa học cấp Viện Dinh dưỡng, 2019.
6. **Nguyễn Song Tú.** Đặc điểm cấu trúc cơ thể, tình trạng dinh dưỡng và các yếu tố liên quan đến dinh dưỡng thấp còi ở học sinh 11-14 tuổi thuộc một số trường trung học cơ sở phổ thông dân tộc bán trú của tỉnh Kon Tum. Báo cáo nghiên cứu đề tài cấp Viện, Viện Dinh dưỡng 2020.
7. **UNICEF/WHO/World Bank.** Levels and trends in child malnutrition. UNICEF/WHO/World Bank group joint child malnutrition estimates. Key findings of the 2018 edition. 2018.
8. **Nguyễn Song Tú, Lê Danh Tuyên và CS.** Đặc điểm nhân trắc và một số yếu tố liên quan ở học sinh dân tộc Kinh, Tày, H' mông, Dao tại các trường phổ thông dân tộc bán trú (PTTHBT) của tỉnh Yên Bái năm 2017. *Tạp chí Y học dự phòng*, 2019. tập 29, số 11 - 2019: 217-227.
9. **Lưu Phương Dung, Nguyễn Nhật Cẩm và CS.** Tình trạng dinh dưỡng của học sinh trung học cơ sở tại thành phố Hà Nội, năm 2016. *Tạp chí Y học dự phòng*, 2017. Tập 27, số 8: 586-596.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP CHẬM PHÁT TRIỂN TÂM THẦN DI TRUYỀN LIÊN QUAN GEN IQSEC2

Nguyễn Thu Nga², Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2},
Nguyễn Thị Thanh Mai², Hoàng Thu Lan^{1,2},
Nguyễn Thị Minh Ngọc¹, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

TÓM TẮT

Chậm phát triển tâm thần (CPTTT) là tình trạng giới hạn đáng kể hoạt động trí tuệ và hành vi thích nghi, khởi phát trước 18 tuổi. Đột biến trên gen IQSEC2 nằm trên nhiễm sắc thể (NST) X đã được biết đến là một trong những nguyên nhân gây CPTTT, có thể kèm theo các bất thường thần kinh, tâm thần khác. Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo một biến thể sai nghĩa nằm trên exon 5 của IQSEC2, NM_00111125.3: c.2278G>A, ở một gia đình có hai

anh em biểu hiện CPTTT, sử dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen lâm sàng. Đột biến của hai anh em ở dạng bán hợp tử được di truyền từ người mẹ có kiểu gen dị hợp tử. Kết quả này giúp gia đình người bệnh có được thông tin áp dụng trong sàng lọc, chẩn đoán trước sinh ở những lần mang thai sau. Đồng thời, nghiên cứu đóng góp thêm dữ liệu về biến thể gen IQSEC2 trong quần thể người bệnh CPTTT ở Việt Nam, là cơ sở quyết định cho chẩn đoán, tư vấn di truyền và quản lý người bệnh.

Từ khoá: Chậm phát triển tâm thần, gen IQSEC2

SUMMARY

A CASE REPORT OF FAMILIAL IQSEC2 - RELATED MENTAL RETARDATION

Mental retardation (MR) is a condition characterized by significant limitations in both intellectual functioning and adaptive behavior, originating before the age of 18. Mutations in the

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Lan Anh

Email: luongthilananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2022

Ngày duyệt bài: 28.10.2022

IQSEC2 gene located on the X chromosome have been known to be one of the causes of MR, which may be associated with other neurological and psychiatric abnormalities. Our study reports a missense variant located on exon 5 of the IQSEC2 gene, NM_001111125.3: c.2278G>A, in a family with two brothers expressing MR, using clinical exome sequencing. The mutation in the hemizygous form of the two brothers is inherited from the heterozygous mother. This result helps the patient's family obtain information that can be applied in prenatal screening and diagnosis in future pregnancies. Furthermore, the study contributes additional data on IQSEC2 gene variation in the population of MR patients in Vietnam, which is a decisive basis for genetic diagnosis, genetic counseling, and management of patients.

Keywords: Mental retardation, IQSEC2 gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CPTTT là một trạng thái ngừng phát triển hoặc phát triển không đầy đủ về trí tuệ, được đặc trưng bởi sự giới hạn đáng kể hoạt động trí tuệ và hành vi thích nghi, biểu hiện trước 18 tuổi. CPTTT ảnh hưởng tới 1-3% dân số thế giới,¹ tạo nên gánh nặng to lớn cho gia đình và xã hội.

Các khiếm khuyết trên các gen liên kết NST X từ lâu đã được tập trung nghiên cứu trong CPTTT, do sự khác biệt về tỷ lệ mắc ở người nam so với người nữ. NST X chỉ chiếm khoảng 5% hệ gen người nhưng lại chứa đến 15% số gen liên quan đến CPTTT.² Bên cạnh các gen liên kết X đã được biết đến rộng rãi có liên quan đến CPTTT như gen FMR1, MECP2, gen IQSEC2 cũng chịu trách nhiệm cho khoảng 2% số bệnh nhân mắc CPTTT, động kinh.³

Gen IQSEC2 có chiều dài 93,7kb, nằm trên nhánh ngắn của NST X, được biểu hiện chủ yếu ở não và mô cơ. Sản phẩm protein của IQSEC2 được phân lập ở các synap glutamate kích thích, là thành phần của phức hợp thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA), và được cho là có vai trò trong hoạt động điều hoà con đường thụ thể α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), trong quá trình linh động synap và trong quá trình hình thành gai thần kinh. Bất thường chức năng protein IQSEC2 có thể dẫn đến CPTTT, các rối loạn hành vi xã hội hay động kinh. Hiện có ít nhất 70 đột biến trên IQSEC2 liên quan tới CPTTT đã được mô tả,⁴ bao gồm các biến thể sai nghĩa, vô nghĩa, biến thể vị trí nối, mất đoạn, lặp đoạn, indel và các biến thể cấu trúc. Ở nữ giới, các biến thể hầu hết là mới phát sinh (de novo). Ở nam giới, 2/3 số trường hợp là mới phát sinh, 1/3 số trường hợp còn lại là do di truyền; các biến thể được di truyền chủ yếu là biến thể sai nghĩa.⁵

Nghiên cứu báo cáo trường hợp biến thể gây

bệnh trên IQSEC2, được phát hiện trong gia đình có 2 anh em biểu hiện CPTTT, kèm theo rối loạn phổ tự kỷ. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm phân tích biến thể di truyền của ca lâm sàng CPTTT gia đình, đóng góp dữ liệu cho tầm soát CPTTT ở người Việt Nam.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

2.1. Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng. Về tiền sử sản khoa, bệnh lý: Trong quá trình mang thai hai đối tượng IQ01 (anh trai - hiện 4 tuổi 3 tháng) và IQ02 (em trai - hiện 21 tháng tuổi), người mẹ không có tiền sử mắc bệnh hay phơi nhiễm với chất độc hại. Hai anh em được sinh thường, đủ tháng. Trong quá trình phát triển, hai trẻ cũng không mắc bệnh lý có thể liên quan đến CPTTT (ngạt lúc sinh, vàng da nhân, chấn thương hay nhiễm khuẩn hệ thần kinh,...).

Về lâm sàng: Hai đối tượng IQ01 và IQ02 được chẩn đoán CPTTT, kèm theo rối loạn phổ tự kỷ bởi bác sĩ chuyên khoa tâm thần nhi. Hai trẻ phát triển thể chất bình thường, không có bất thường hình thái, biểu hiện thần kinh (động kinh, co giật, ...) hay dị tật hệ cơ quan nào khác kèm theo.

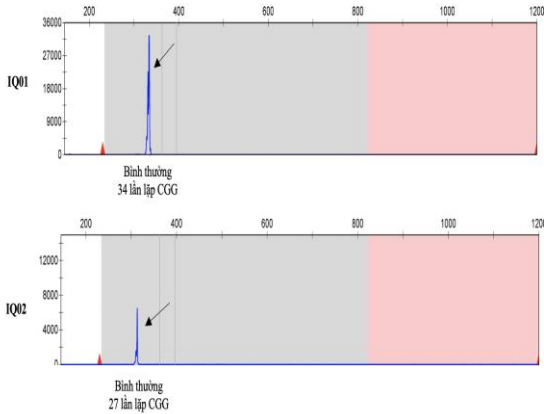
Cận lâm sàng: Điện não đồ, chụp cộng hưởng từ não, và các xét nghiệm bilan chuyển hoá không phát hiện bất thường.

2.2. Xét nghiệm di truyền. Hai đối tượng IQ01 và IQ02 được lấy 2 mL máu chống đông EDTA để sàng lọc đột biến gen FMR1 (một trong những nguyên nhân hay gặp gây CPTTT gia đình). Mẫu máu của IQ01, IQ02 cùng bố mẹ (chống đông EDTA) sau đó được lưu trữ ở -20°C cho tới khi thực hiện các bước phân tích di truyền tiếp theo: xét nghiệm di truyền tế bào - phân tử (phân tích biến thể số bản sao - CNV) và xét nghiệm di truyền phân tử (phân tích hệ gen mã hoá, xác nhận đột biến bằng giải trình tự trực tiếp Sanger).

2.2.1. Sàng lọc đột biến gen FMR1. Hai đối tượng IQ01 và IQ02 được sàng lọc đột biến gen FMR1: DNA được tách chiết từ mẫu máu bằng kit GeneAll DNA Extraction và được khuếch đại bằng kit Amplide X® FMR1 PCR (Asuragen). Sản phẩm PCR, sau đó, được phân tích kích thước đoạn bằng máy 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Tổng thể tích mỗi mẫu bơm vào giếng là 15 μ L, bao gồm 2 μ L sản phẩm PCR, 11 μ L Hi-Di Formamide và 2 μ L ROX 1000 Size Ladder. Kích thước của sản phẩm PCR được chuyển đổi sang số lần lặp bộ ba nucleotide CGG, sử dụng phần mềm GeneMapper 4.0 và tệp phân tích dữ liệu MS Excel. Số lần lặp bộ ba

nucleotide CGG được phân loại thành các nhóm sau: 13-44 lần lặp là bình thường; 45-54 lần lặp là trung gian; 55-200 là tiền đột biến; >200 là đột biến.

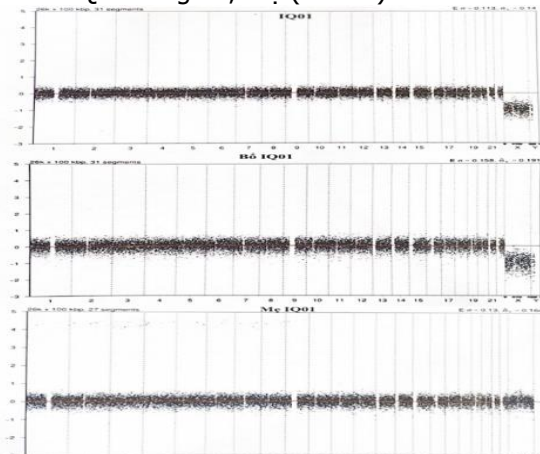
Kết quả: Số lần lặp bộ ba nucleotide CGG của IQ01 và IQ02 nằm trong giới hạn bình thường, lần lượt là 34 và 27 lần lặp (Hình 1).



Hình 1. Kết quả sàng lọc đột biến gen FMR1 của hai đối tượng IQ01, IQ02 bằng kỹ thuật phân tích kích thước đoạn gen

2.2.2. Xét nghiệm di truyền tế bào - phân tử. Mẫu máu của IQ01 cùng bố mẹ được phân tích CNV: Sử dụng NEBNext kit, DNA tách chiết từ mẫu được phân cắt để chuẩn bị thư viện và tiến hành giải trình tự trên hệ thống NextSeq, Illumina. Kết quả giải trình tự được so sánh với hệ gen tham chiếu (hg38) để nhận dạng các lệch bội NST, mất đoạn nhỏ, lặp đoạn nhỏ NST (CNV). Các CNV được khảo sát có kích cỡ tối thiểu 400kb.

Kết quả: Không phát hiện các bất thường CNV ở IQ01 cùng bố, mẹ (Hình 2).



Hình 2. Kết quả phân tích CNV bố-mẹ-con (IQ01)

Người bệnh IQ01 và người bố mang thành phần NST của người nam, mẹ IQ01 mang thành phần NST của người nữ. Cả ba đối tượng đều không phát hiện bất thường CNV.

2.2.3. Xét nghiệm di truyền phân tử

Phân tích hệ gen mã hóa lâm sàng bố-mẹ-con bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới

Mẫu máu của IQ01 cùng bố mẹ được phân tích hệ gen mã hóa lâm sàng: DNA được tách chiết, chuẩn bị thư viện và giải trình tự bằng kit New England Biolabs trên hệ thống Nextseq, Illumina. Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu được làm giàu, sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA. Dữ liệu giải trình tự đạt yêu cầu chất lượng khi ở mức Q20: độ chính xác gọi tên nucleotide là 99%. Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hoá và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát.

Sau khi sàng lọc biến thể liên quan đến biểu hiện lâm sàng của đối tượng nghiên cứu, chúng tôi phát hiện một biến thể có khả năng gây bệnh (theo ClinVar) nằm trên IQSEC2, đó là biến thể: NM_001111125.3: c.2278G>A.

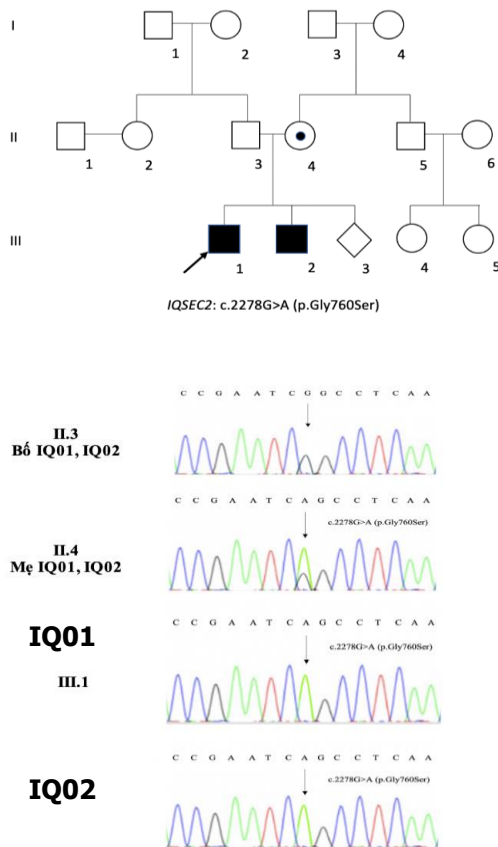
Xác nhận biến thể NM_001111125.3: c.2278G >A bằng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp Sanger

Do IQSEC2 nằm trên NST X nên biến thể được xác nhận ở 3 đối tượng chính: hai người bệnh (IQ01, IQ02) và người mẹ. Người bố cũng được xét nghiệm biến thể với mục đích đối chứng.

Thiết kế mỗi PCR và giải trình tự trực tiếp: Cặp mồi để khuếch đại đoạn gen có chứa biến thể trên (5'-gggtaaacctgaagtgtcca và 3'-gctagtaagtagcggatctagaaca) được thiết kế dựa trên trình tự chuẩn của IQSEC2 trong ngân hàng gen (GenBank). Kích thước sản phẩm PCR là 501bp. Thành phần phản ứng bao gồm: 10 µL Taq 2X master mix (Thermo Fisher); 1,5 µL mỗi loại mồi (10pM); 1 µL DNA (20 ng/µL) và 7,5 µL nước cất deion (dH2O). Phản ứng PCR được tiến hành trên máy luân nhiệt với chu kỳ nhiệt: 95°C: 2 phút, [95°C: 15 giây, 60°C: 30 giây, 68°C: 90 giây] x 40 chu kỳ, 68°C: 5 phút, giữ 4°C. Sản phẩm PCR, sau đó, được phát hiện bằng điện di trên thạch agarose 1,2% nhuộm màu Redsafe và được tinh sạch bằng cột lọc MultiScreen (Merck Millipore) trước khi được đọc trình tự cả hai chiều bằng bộ sinh phẩm Bigdye Terminator Analyzer (ABI). Kết quả thu được được phân tích bằng phần mềm BioEdit, SeqScape và các phần mềm dự đoán chức năng như SIFT/Provean, Polyphen-2, Human Splicing Finder.

Kết quả: Biến thể NM_001111125.3:

c.2278G>A được phát hiện ở các đối tượng: IQ01 (III.1), IQ02 (III.2) và người mẹ II.4. Đây là một đột biến sai nghĩa (missense mutation), ở vị trí 2278 trên cDNA (c.2278G>A); nucleotide Guanine bị biến đổi thành nucleotide Adenine, dẫn đến thay thế acid amin Glycine thành acid amin Serine ở vị trí 760 trên protein IQSEC2 (p.Gly760Ser) (Hình 3).



Hình 3. Phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen IQSEC2 bằng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp ở gia đình người bệnh

Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu IQ01 (III.1); em trai IQ02 là III.2, bố và mẹ hai trẻ là II.3 và II.4. Hai người bệnh IQ01, IQ02 có đột biến hoàn toàn, ở trạng thái bán hợp tử (chỉ có một đỉnh màu xanh của nucleotide A trong trình tự nucleotide). Mẹ hai người bệnh cũng mang đột biến c.2278G>A (p.Gly760Ser), nhưng ở trạng thái dị hợp tử (có hai đỉnh trùng nhau tại một vị trí, đỉnh màu xanh của nucleotide A và đỉnh màu đen của nucleotide G). Bố hai người bệnh không mang đột biến (chỉ có một đỉnh màu đen của nucleotide G).

III. BÀN LUẬN

CPTTT có thể do nhiều nguyên nhân gây nên, bao gồm các yếu tố phơi nhiễm trước sinh, chu sinh và sau sinh. Chính vì vậy, trừ các trường hợp nghi ngờ nguyên nhân di truyền rõ ràng, người bệnh cần được loại trừ các căn nguyên lâm sàng trước, thông qua việc khai thác kỹ tiền sử sản khoa, bệnh lý cùng với thăm khám lâm sàng và các thăm dò cận lâm sàng.

Trong trường hợp người bệnh IQ01, tiền sử sản khoa, bệnh lý, kết quả thăm khám lâm sàng, các thăm dò cận lâm sàng không hướng đến một căn nguyên lâm sàng nào cả. Hơn nữa, trẻ lại có tiền sử gia đình rõ ràng, với người em trai IQ02 cũng biểu hiện CPTTT (người em cũng không có dấu hiệu hướng đến các nguyên nhân lâm sàng), gợi ý tới một trường hợp CPTTT di truyền, cần được khám và tư vấn di truyền tìm căn nguyên.

Trình tự xét nghiệm di truyền cho các trường hợp CPTTT khác nhau giữa các hướng dẫn và đồng thuận, nhưng hầu như đều khuyến cáo các bước sau: lập công thức NST, phân tích gen FMR1 và phân tích biến thể số bản sao (CNV); chỉ trừ đồng thuận của nhóm chuyên gia đa ngành, gợi ý sử dụng phương pháp giải trình tự hệ gen mã hóa làm xét nghiệm đầu tay.⁶ Trong trường hợp 2 người bệnh IQ01 và IQ02, xét nghiệm sàng lọc đột biến gen FMR1 cho kết quả số lần lặp bộ ba nucleotide CGG nằm trong giới hạn bình thường (hình 1). Bước tiếp theo, khi phân tích CNV ở bố-mẹ-con (IQ01) cũng không phát hiện bất thường (hình 2), đồng nghĩa với việc các bất thường số lượng NST (lệch bội) và một số bất thường cấu trúc NST (mất đoạn nhỏ, lặp đoạn nhỏ) không phải là nguyên nhân gây CPTTT gia đình. Cuối cùng, áp dụng kỹ thuật giải trình tự hệ gen lâm sàng cho IQ01 (III.1), mẹ (II.4) và bố (II.3) (trio sequencing), chúng tôi đã phát hiện một biến thể trên IQSEC2 (NM_001111125.3: c.2278G>A) ở đối tượng IQ01 (bán hợp tử) và người mẹ (dị hợp tử). Với người em IQ02 cũng biểu hiện CPTTT, giải trình tự trực tiếp Sanger cho thấy trẻ cũng mang biến thể này ở trạng thái bán hợp tử.

Gen IQSEC2 nằm trên nhánh ngắn NST X (Xp11.22), bao gồm 15 exon và 14 intron. IQSEC2 mã hoá cho protein IQSEC2, bao gồm hai khu vực được bảo tồn là: mô típ giống IQ (từ axit amin 347-376), giúp IQSEC2 có khả năng gắn với phân tử calcium calmodulin và miền Sec7 (từ axit amin 746-939), chịu trách nhiệm cho hoạt động xúc tác trao đổi nucleotide Guanine. Cơ chất cho hoạt động trao đổi này được cho là yếu tố ribosyl hoá ADP 6 (ARF6), là một GTPase nhỏ tham gia điều hoà quá trình vận chuyển

protein trong tế bào. Protein IQSEC2 xúc tác sự trao đổi phân tử guanosine diphosphate (GDP) gắn sẵn trên ARF6 chưa hoạt hoá với phân tử guanosine triphosphate (GTP), dẫn tới sự hoạt hoá yếu tố này, giúp đảm bảo quá trình phát triển nơron và sự linh động các synap diễn ra một cách bình thường.⁷ Các miền chức năng khác của IQSEC2 bao gồm: miền cuộn - cuộn đầu N (từ axit amin 23-74); miền tương đồng pleckstrin (PH) (từ axit amin 951-1085); và 2 mô típ gắn đầu C - 1 mô típ giàu prolin (PRM) (từ axit amin 1424-1434) và 1 mô típ gắn PDZ (từ axit amin 1484-1488).

Thông qua ARF6, protein IQSEC2 còn được chứng minh là cần thiết cho sự loại bỏ các thụ thể AMPA từ bề mặt nơron hồi hải mã, là hoạt động cần thiết giúp duy trì sự cân bằng linh động synap, có vai trò quyết định trong học tập và ghi nhớ.⁴ Do đó, các đột biến trên IQSEC2 có thể dẫn tới CPTTT, các rối loạn hành vi xã hội. Đến nay, đã có hơn 70 đột biến gây bệnh trên IQSEC2 được báo cáo, phần lớn trong số đó là đột biến thay thế. Tất cả các đột biến thay thế này đều xuất hiện trong các miền chức năng sau của IQSEC2: miền giống IQ, miền Sec7 và miền PH.⁴ Đột biến sai nghĩa ở các miền này có thể gây mất một phần chức năng của protein, thông qua cơ chế gây thương tổn hoạt động trao đổi nucleotide guanine hoặc qua sự sắp xếp không đúng vị trí IQSEC2.

Biến thể NM_00111125.3: c.2278G>A phát hiện được ở các đối tượng nghiên cứu (III.1, III.2 và II.4) đã được báo cáo 3 trường hợp trước đó trên ClinVar, được phân loại là Có khả năng gây bệnh. Đột biến gây thay thế axit amin 760, thuộc miền Sec7, do đó có thể ảnh hưởng tới hoạt động trao đổi nucleotide Guanine của protein IQSEC2 (điểm SIFT 0,01; Polyphen 0,73). Hoạt động trao đổi nucleotide Guanine bị ảnh hưởng có thể dẫn tới biểu hiện CPTTT.⁸ Phả hệ gia đình bệnh nhân (Hình 3) hướng tới kiểu di truyền liên kết NST X. Hai anh em biểu hiện CPTTT nhận đột biến di truyền từ người mẹ. Người cậu ruột (II.5) cùng ông ngoại (I.3) không biểu hiện bệnh, có thể không mang đột biến. Tuy nhiên, cần xét nghiệm giải trình tự trực tiếp Sanger đột biến này ở các thành viên bên ngoại, đặc biệt là bà ngoại (I.4), để có thêm dữ liệu về ảnh hưởng của đột biến lên kiểu hình.

Theo nghiên cứu của Shoubridge C và cộng sự (2019), biểu hiện tự kỷ được quan sát thấy ở 25% số nam giới và 30% số nữ giới mang đột biến gây bệnh trên IQSEC2.⁴ Ở hai người bệnh trong nghiên cứu, ngoài CPTTT, người anh có

biểu hiện tự kỷ, còn người em lại có biểu hiện tăng động. Biểu hiện tăng động cũng đã được quan sát thấy trên các người bệnh mang đột biến IQSEC2 khác, nhưng chưa được báo cáo về tần số biểu hiện.⁵ Mặt khác, theo Cyril M và cộng sự (2019), hơn 80% cá thể mang đột biến gây bệnh trên IQSEC2 có biểu hiện động kinh; con số này ở quần thể nam giới còn cao hơn nữa, là 95%. Nghiên cứu cũng nhắc tới tuổi trung bình biểu hiện cơn co giật đầu tiên là 40,6 tháng.⁵ Tuy nhiên, cả IQ01 và IQ02 hiện đều không có biểu hiện động kinh, có thể do tại thời điểm nghiên cứu, cơn co giật đầu tiên chưa xuất hiện. Ngoài ra, hai đối tượng cũng không có biểu hiện thần kinh hay bất thường hình thái nào khác, các biểu hiện đã được quan sát thấy trong nghiên cứu của Cyril.⁵

Với những trẻ được phát hiện mang đột biến gây bệnh trên IQSEC2, giống với hầu hết các rối loạn di truyền khác, hiện chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu. Tuy nhiên, việc xác định đột biến gen IQSEC2 cho phép cung cấp các thông tin giá trị về tiên lượng của người bệnh, đồng thời giúp bác sĩ di truyền tư vấn việc thực hiện các biện pháp chẩn đoán trước sinh đặc hiệu cho các lần mang thai sau, đặc biệt lưu ý với thai là nam. Người mẹ II.4 tại thời điểm nghiên cứu đang mang thai 5 tuần, chúng ta cần tư vấn cho thai phụ về nguy cơ mang gen, nguy cơ bị bệnh cho đứa con tương lai; chỉ định chẩn đoán trước sinh xác định gen này là cần thiết, không thể bỏ qua đối với thai được xác định là nam.

IV. KẾT LUẬN

Với việc áp dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen lâm sàng, sau đó xác nhận bằng phương pháp giải trình tự Sanger trực tiếp đột biến điểm của gen IQSEC2 ở bố-mẹ-con, chúng tôi đã phát hiện một đột biến có khả năng gây bệnh c.2278G>A (p.Gly760Ser) trên exon 5 của gen. Với biểu hiện tương tự nhau ở hai anh em CPTTT trong gia đình, đây có thể là nguyên nhân chính gây biểu hiện CPTTT ở hai người bệnh. Kết quả phát hiện đột biến gen IQSEC2 giúp người bệnh và gia đình có những định hướng trong quản lý, theo dõi sức khoẻ, và tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh cho những lần sinh sau. Kết quả này cũng góp phần bổ sung dữ liệu về đột biến gen IQSEC2 ở người bệnh mắc CPTTT ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pallab K Maulik, et al (2011), "Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies", Res Dev Disabil, 32(2),

- pp. 419-436.
- Giovanni Neri, et al (2018)**, "X-linked intellectual disability update 2017", *Am J Med Genet A*, 176(6), pp. 1375-1388.
 - Henrike O. Heyne, et al (2018)**, "De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy", *Nature Genetics*, 50(7), pp. 1048-1053.
 - Cheryl Shoubridge, et al (2019)**, "IQSEC2 mutation update and review of the female-specific phenotype spectrum including intellectual disability and epilepsy", *Hum Mutat*, 40(1), pp. 5-24.
 - Cyril Mignot, et al (2019)**, "IQSEC2-related encephalopathy in males and females: a comparative study including 37 novel patients", *Genet Med*, 21(4), pp. 837-849.
 - Siddharth Srivastava, et al (2019)**, "Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders", *Genet Med*, 21(11), pp. 2413-2421.
 - Cheryl Shoubridge, et al (2010)**, "Subtle functional defects in the Arf-specific guanine nucleotide exchange factor IQSEC2 cause non-syndromic X-linked intellectual disability", *Small GTPases*, 1(2), pp. 98-103.
 - Meysam Mosallaei, et al (2022)**, "Phenotype and genotype spectrum of variants in guanine nucleotide exchange factor genes in a broad cohort of Iranian patients", *Mol Genet Genomic Med*, 10(4), pp. 1894.

KHẢO SÁT SỰ HÀI LÒNG VỀ VIỆC CẤP PHÁT THUỐC CHO BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ CÓ BẢO HIỂM Y TẾ TẠI TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN PHƯỚC LONG NĂM 2022

Châu Học Khiêm¹, Nguyễn Thị Thiện Trâm¹, Thái Khắc Minh¹

TÓM TẮT

Sự hài lòng của người bệnh với hoạt động cấp phát thuốc ngoại trú là một trong những yếu tố đánh giá chất lượng dịch vụ dược tại trung tâm y tế (TTYT) huyện Phước Long. Nghiên cứu thực hiện bằng phương pháp mô tả cắt ngang trên mẫu nghiên cứu gồm 400 người bệnh thăm khám ngoại trú có bảo hiểm y tế (BHYT) tại trung tâm y tế huyện Phước Long trong giai đoạn từ 01/2022 đến 06/2022. Bộ câu hỏi sử dụng trong quá trình nghiên cứu bao gồm 5 yếu tố với 20 biến quan sát đảm bảo tính tin cậy với hệ số Cronbach's Alpha > 0,7 và kết quả phân tích yếu tố khám phá (EFA) đã chỉ ra có 5 yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh với hoạt động cấp phát thuốc bao gồm: khả năng tiếp cận, sự minh bạch thông tin và thủ tục hành chính, cơ sở vật chất, thái độ ứng xử của nhân viên y tế, và kết quả cung cấp dịch vụ. Kết quả nghiên cứu cho thấy, đa số người bệnh đánh giá hài lòng hoặc rất hài lòng đối với hoạt động cấp phát thuốc của TTYT huyện Phước Long.

Từ khóa: Sự hài lòng, cấp phát thuốc ngoại trú, trung tâm y tế huyện Phước Long

SUMMARY

SATISFACTION SURVEY ON OUTPATIENT DRUG DISPENSING WITH HEALTH INSURANCE AT PHUOC LONG DISTRICT HEALTH CENTER IN 2022

Patient satisfaction with outpatient drug

dispensing is one of the factors to evaluate the quality of pharmacy services at Phuoc Long district health center. A cross-sectional surveillance study was conducted on 400 outpatient patients at the hospital to assess their satisfaction. The questionnaire used in the research includes 5 factors with 20 observation variables ensuring reliability with Cronbach's Alpha coefficient > 0.7. The results of the Exploration Factor Analysis (EFA) showed five factors affecting patient satisfaction with outpatient pharmacy services, including accessibility, clear administrative formalities, facilities, medical staff attitude and results of drug dispensing services. The results of the study showed that the majority of patients were satisfied or very satisfied with the drug dispensing activities of the health center in Phuoc Long district.

Keywords: Satisfaction, Outpatient drug dispensing, Phuoc Long district health center

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, Bộ Y tế ngày càng quan tâm và chú trọng phát triển chất lượng dịch vụ y tế [1]. Lĩnh vực dược cũng là một trong những lĩnh vực cần được đánh giá mức độ hài lòng trong quyết định phê duyệt đề án xác định phương pháp đo lường sự hài lòng của người dân đối với dịch vụ y tế công [2]. Đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh và các yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh là căn cứ khoa học để ngày càng nâng cao chất lượng dịch vụ dược nói riêng và chất lượng bệnh viện nói chung. Vì vậy đề tài đã tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát sự hài lòng về việc cấp phát thuốc cho người bệnh ngoại trú có BHYT tại Trung tâm Y tế huyện Phước Long năm

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Thái Khắc Minh

Email: thaikhacminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.10.2022

Ngày duyệt bài: 2.11.2022