

## TỔNG QUAN THALASSEMIA, THỰC TRẠNG, NGUY CƠ VÀ GIẢI PHÁP KIỂM SOÁT BỆNH THALSSEMIA Ở VIỆT NAM

Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Triệu Vân, Ngô Mạnh Quân,  
Ngô Huy Minh, Nguyễn Ngọc Dũng, Lê Xuân Hải,  
Dương Quốc Chính, Nguyễn Anh Trí, Bạch Quốc Khánh(\*)

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (hay còn gọi là bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu, tan máu di truyền. Mỗi thể bệnh là do bất thường tổng hợp một loại chuỗi globin. Có hai thể bệnh chính là alpha thalassemia và beta thalassemia; ngoài ra có các thể phối hợp khác như thalassemia và bệnh huyết sắc tố.

Theo báo cáo của Liên đoàn Thalassemia thế giới năm 2013, có khoảng 7% dân số trên thế giới mang gen bệnh huyết sắc tố. Theo số liệu thống kê của WHO – 2008, bệnh huyết sắc tố ảnh hưởng tới 71% các nước trên thế giới[1]. Mỗi năm có khoảng 60.000 – 70.000 trẻ em sinh ra bị bệnh Beta Thalassemia mức độ nặng. Bệnh huyết sắc tố là nguyên nhân gây ra 3,4% các trường hợp tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi. Trên toàn thế giới có khoảng 7% phụ nữ mang thai có gen bệnh huyết sắc tố và khoảng 1,1% các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con bị bệnh. Có hơn 200 quốc gia và vùng lãnh thổ chịu ảnh hưởng bởi căn bệnh này trong đó có Việt Nam[2]. Bệnh nhân thalassemia phải điều trị bằng truyền máu và thải sắt suốt đời với gánh nặng về suy giảm thể chất, áp lực tâm lý, làm ảnh hưởng đến

chất lượng cuộc sống của chính người bệnh và vô hình chung trở thành gánh nặng về kinh tế cho gia đình, cho xã hội khi phải gánh chịu chi phí điều trị bệnh, suy giảm hoặc mất nhân công lao động do phải chăm sóc người thân đi viện liên tục. Điều này ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng dân số và việc cải thiện giống nòi sẽ rất khó khăn khi tình trạng mang gen Thalassemia cao trong cộng đồng và tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh Thalassemia ngày một tăng do chưa không chế được nguồn gen bệnh lây lan âm ỉ trong cộng đồng, đặc biệt ở các dân tộc ít người và rất ít người. Như vậy, có thể nói: “Ở Việt Nam, “quả bom nguyên tử Thalassemia” đã nổ, nhưng chúng ta không nghe được tiếng nổ của nó, mặc dù hậu quả gây ra đã rất nghiêm trọng rồi!”. Theo kinh nghiệm của các nước trên thế giới, Thalassemia là bệnh có thể chữa được, phòng được, tiến tới chấm dứt tình trạng phù thai do Thalassemia, tình trạng trẻ sinh ra bị bệnh và giảm dần tỷ lệ di truyền gen bệnh trong cộng đồng. Mặt khác, qua thực tiễn cho thấy, chi phí đầu tư cho phòng bệnh nhỏ hơn rất nhiều so với chi phí điều trị và hiệu quả mang lại rất cao.

Trong khuôn khổ bài viết này, các tác giả đưa ra thực trạng tình hình mang gen Thalassemia và nguy cơ sinh ra con bị bệnh ở một số lớn các dân tộc của Việt Nam dựa trên kết quả của một đề tài nghiên cứu khoa học, bài bản, công phu về tình hình dịch tễ của Thalassemia ở Việt Nam, từ đó đề xuất

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhaniht@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

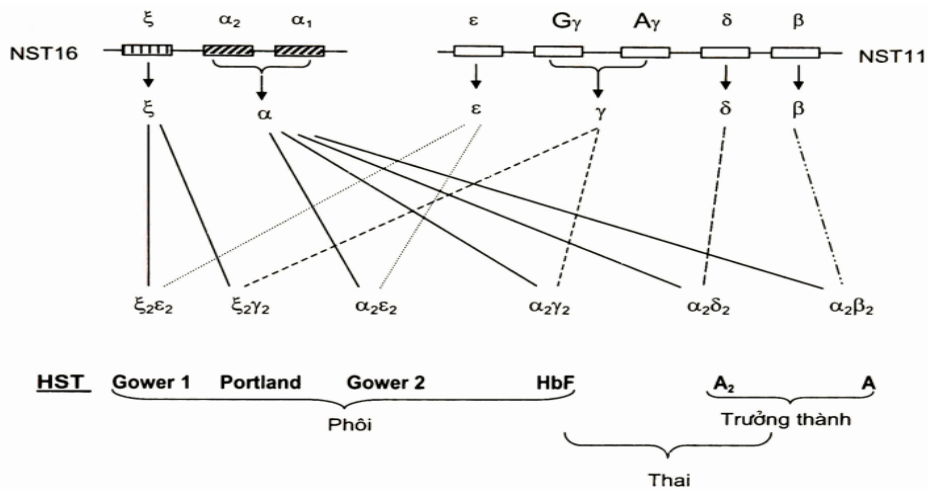
các giải pháp để giảm nhanh việc sinh ra trẻ bị bệnh và giảm dần sự lan truyền gen bệnh trong cộng đồng.

## II. TỔNG QUAN VỀ THALASSEMIA

### 1. Cơ chế tổng hợp hemoglobin

#### a. Tổng hợp hemoglobin ở người bình thường

Huyết sắc tố (Hemoglobin – Hb) là thành phần chủ yếu trong hồng cầu được tạo bởi hai loại chuỗi globin là alpha globin và không alpha globin. Bình thường, mọi cơ thể đều có đủ các gen globin nhưng tùy từng giai đoạn phát triển từ khi hình thành phôi mà có các gen khác nhau hoạt động để tạo nên các loại huyết sắc tố khác nhau[4].



Hình 1. Gen tổng hợp globin và thành phần các loại huyết sắc tố

#### b. Các kiểu đột biến gen globin

- Gen alpha globin quy định tổng hợp chuỗi alpha globin. Đột biến Alpha thalassemia là tình trạng giảm, mất tổng hợp chuỗi alpha globin. Hiện nay, trên thế giới đã phát hiện được trên 500 đột biến trên gen alpha globin, trong đó đột biến mất đoạn chiếm đến 90%. Đột biến mất 2 gen alpha globin ( $\alpha^0$ -thalassemia) như  $--^{SEA}$ ,  $--^{THAI}$ ,  $--^{FIL}$ ,  $--^{20.5}$ , ..., đột biến mất đoạn 1 gen alpha globin ( $\alpha^+$ -thalassemia) như  $-\alpha^{4.2}$ ,  $-\alpha^{3.7}$ ... Đột biến điểm do thêm, bớt, thay thế bazơ trên gen alpha globin làm bất thường tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin từ đó tạo các sản phẩm huyết sắc tố bất thường, như đột biến điểm tạo huyết sắc tố Constant spring – HbCs, HbQs, Hb Pakse, Hekin...[4]

- Gen beta globin quy định tổng hợp chuỗi  $\beta$  globin. Đột biến beta thalassemia là bị mất, giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin. Có tới hơn 200 đột biến khác nhau liên quan tới kiểu hình  $\beta$ -thalassemia. Các đột biến được chia làm 2 nhóm lớn: nhóm đột biến làm mất tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin ( $\beta^0$ -thalassemia) và nhóm đột biến làm giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin ( $\beta^+$ -thalassemia). Theo các nghiên cứu, ở Việt Nam, đột biến  $\beta^0$ -thalassemia phổ biến hơn nhiều so với đột biến  $\beta^+$ -thalassemia. Ngoài ra còn có đột biến trên gen  $\beta$  globin tạo huyết sắc tố khác như HbE, HbTak... HbE là đột biến điểm trên gen  $\beta$  globin dẫn đến tổng hợp một chuỗi globin khác với chuỗi  $\beta$  globin. HbE là dạng đột biến rất phổ biến ở Đông Nam Á. [3][4]

- Người mang gen thalassemia là người có 1 gen alpha globin hoặc beta globin bị đột biến còn 1 gen alpha hoặc beta globin bình thường.

- Người bị bệnh alpha thalassemia là người có cả 2 gen alpha globin đột biến

- Người bị bệnh beta thalassemia là người có cả 2 gen beta globin đột biến

- Dạng phối hợp thalassemia với bệnh huyết sắc tố khác. Ở Đông Nam Á trong đó có Việt Nam rất phổ biến các thể phối hợp như Alpha thalassemia và HbCs (HbHHbCs); Beta thalassemia và HbE (Beta thalassemia/HbE).

## 2. Đặc điểm lâm sàng bệnh Thalassemia

Do sự đa dạng về đột biến gen globin mà tùy theo số lượng đột biến, kiểu đột biến, sự phối hợp các đột biến mà có nhiều mức độ biểu hiện bệnh khác nhau từ: thể ẩn (không có biểu hiện lâm sàng – người mang gen bệnh); mức độ trung bình và nặng – những người bệnh có biểu hiện lâm sàng và phải điều trị định kỳ; mức độ rất nặng (tử vong từ trong bào thai – do Hb Bart gây phù thai). [4]

Bệnh nhân Thalassemia có đặc điểm các triệu chứng xuất hiện từ từ, kéo dài liên tục suốt cuộc đời người bệnh. Các hội chứng và triệu chứng thường gặp sau:[4]

- Hội chứng thiếu máu mạn tính: Mệt mỏi, chóng mặt, chậm lớn (trẻ nhỏ); Khó thở khi gắng sức, nhịp tim nhanh; Da xanh, niêm mạc nhợt.

- Hội chứng tan máu mạn tính: Củng mạc mắt vàng, nước tiểu sẫm màu; Lách to, gan to.

- Tăng sinh tủy xương tạo máu phản ứng: Phì đại các xương dẹt làm biến dạng đầu, mặt như trán dô, mũi tẹt, bướu chẩm.

- Quá tải sắt: Da xám đen, da khô.

- Tổn thương các cơ quan như: suy tuyến

nội tiết gồm suy tuyến yên làm chậm phát triển thể chất, suy tuyến sinh dục làm dậy thì muộn, mãn dục sớm, đái tháo đường; suy tim; xơ gan, suy gan; loãng xương, ...

- Thời gian xuất hiện: Với thể nặng, trẻ có biểu hiện sớm khi vài tháng tuổi; các mức độ nhẹ hơn thì thời gian xuất hiện các triệu chứng muộn hơn.

## 3. Điều trị

Hai biện pháp chính điều trị bệnh thalassemia hiện nay là truyền máu và thải sắt. Bên cạnh đó, một số biện pháp khác cũng được áp dụng trong điều trị thalassemia cho những trường hợp cụ thể.[4]

Truyền máu: Do bị thiếu máu mạn tính, bệnh nhân cần phải truyền máu định kỳ, mục đích là duy trì nồng độ huyết sắc tố trước truyền là 90 -100g/l (đối với nhóm nặng, phụ thuộc truyền máu). Khoảng cách giữa các lần truyền máu là 2 – 5 tuần. Chế phẩm máu là khối hồng cầu, không dùng máu toàn phần.

Thải sắt: Mục đích để chống quá tải sắt nhằm hạn chế biến chứng trên các tổ chức, cơ quan trong cơ thể. Bệnh nhân thường phải duy trì dùng thuốc thải sắt cả đời.

Cắt lách: Được chỉ định trong các trường hợp: khi bệnh nhân tăng nhu cầu truyền máu; Lách to gây cản trở sinh hoạt hàng ngày của người bệnh hoặc gây đau; Giảm bạch cầu hoặc tiểu cầu do cường lách.

Ghép tế bào gốc: Là phương pháp điều trị hiện đại, có thể chữa khỏi bệnh, tuy nhiên khả năng có người cho phù hợp HLA là rất thấp và chi phí điều trị rất tốn kém. Hơn nữa nếu bệnh nhân đã bị nhiễm sắt nặng tại gan, tim... thì tỷ lệ thành công thấp.

Chăm sóc toàn diện: Để phòng ngừa và hạn chế các biến chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

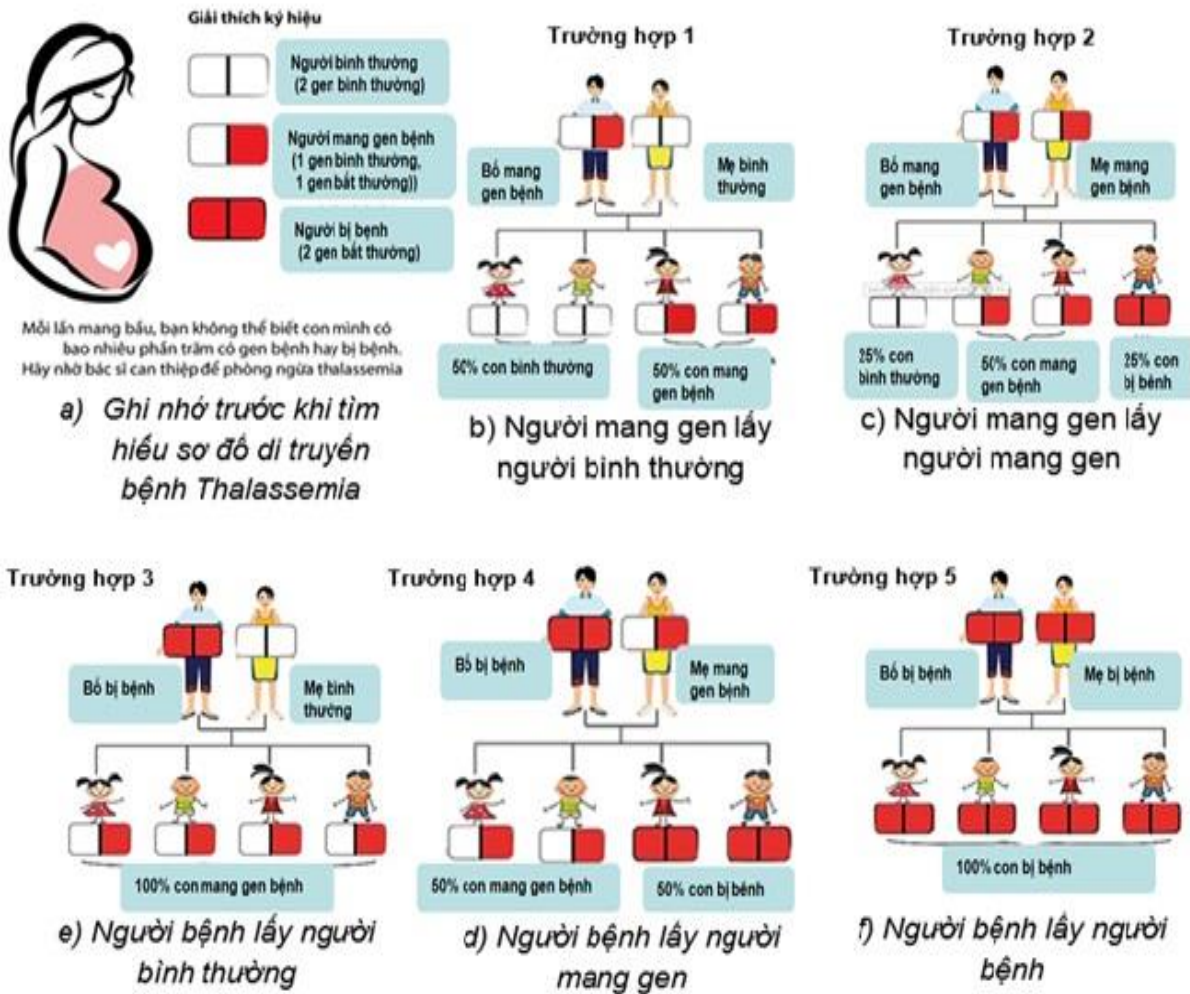
Điều trị biến chứng: Tùy theo biểu hiện, điều trị biến chứng như suy tuyến nội tiết,

đái tháo đường, suy tim, xơ gan, loãng xương, rối loạn đông máu...

**4. Cơ chế di truyền bệnh thalassemia**

Thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do vậy tỷ lệ nam và

nữ bị bệnh như nhau. Khi cả vợ và chồng cùng mang gen bệnh thalassemia thì mỗi lần sinh có 25% nguy cơ con bị bệnh, 50% khả năng con mang một gen bệnh và 25% khả năng con bình thường.



**III. THỰC TRẠNG MANG GEN THALASSEMIA Ở MỘT SỐ DÂN TỘC CỦA VIỆT NAM**

Năm 2017, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã phối hợp với nhiều đơn vị trên toàn quốc để thực hiện đề tài nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố tại Việt Nam. Nghiên cứu được tiến hành trên 24.147 người, được chọn trên toàn quốc, trong đó có 21.746 người có cả bố và

mẹ cùng dân tộc thuộc 53 dân tộc người Việt ở 24 tỉnh thuộc 8 vùng địa lý kinh tế trong cả nước.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả 53 dân tộc đều có người mang gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố; với tỷ lệ dao động khác nhau tùy dân tộc. Sự phân bố tỷ lệ bệnh thalassemia/huyết sắc tố có tính dân tộc và địa lý rõ rệt. Tỷ lệ thấp nhất ở dân tộc La Hủ

(0,23%), cao nhất là ở dân tộc Raglai (88,6%), dân tộc Kinh (9,8%). Ước tính tỷ lệ mang gen thalassemia/huyết sắc tố trung bình cho tất cả các dân tộc trên toàn quốc là 13,8%. Các dân tộc ở khu vực Bắc bộ và Bắc trung bộ có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$  thalassemia và  $\beta^0$  thalassemia cao, dân tộc sinh sống ở Tây Nguyên, Nam Trung Bộ và Nam Bộ có tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$  thalassemia và HbE cao [3], cụ thể:

Các dân tộc có tỷ lệ người mang gen  $\alpha^0$  thalassemia trong cộng đồng cao gồm: Xinh Mun (18,5%), Lự (16,4%), Mường (16,1%), Thái (15,6%), Sán Chay (14,9%), Sán Dìu (14,5%), Kháng (12,8%), Dao (10,2%), Pà Thèn (9,5%), Tày (9,1%), Nùng (9,1%), Stiêng (8,5%), Khơ Mú (6,9%), Kinh (3,5%), La Chí (3,3%), Chơ Ro (2,7%),... Nếu hai vợ chồng cùng mang gen  $\alpha^0$  thalassemia, mỗi lần có thai, 25% khả năng thai nhi mang cả 2 gen  $\alpha^0$  thalassemia ( $\alpha^0/\alpha^0$ ), tạo nên thể Hb Bart ( $\gamma_4$ ). Hb Bart's có ái lực cao với oxy nên không nhả oxy tại tổ chức vì vậy các tổ chức sẽ bị thiếu oxy. Nếu thai nhi bị mất cả 4 gen  $\alpha$ -globin, cơ thể thai nhi chỉ có Hb Bart's, lúc đó thai sẽ bị thiếu oxy rất nặng dẫn đến suy tim, phù rau thai gây tử vong ở 3 tháng cuối thai kỳ hoặc ngay sau sinh [4]. Ở Đông Nam Á, bệnh Hb Bart's là nguyên nhân chính (đến 90%) gây phù thai ở 3 tháng cuối của thai kỳ [5].

Các dân tộc có tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$  thalassemia cao gồm Raglai (85,2%), Tà Ôi (63,3%), Bru Vân Kiều (62%), Chơ Ro (61,4%), Stiêng (47,4%), Chứt (39,7%), H'rê (38,8%), Chăm (26,2%), Co (22,6%), Lào (22%), Cơ Tu (21,8%), Khơ Mú (18,1%), Giáy (13,3%), Lự (13,2%), Tày (12,1%), Nùng (11,3%), La Ha (9,5%), Dao (8,6%), La Chí (6,9%), Thái (6,9%), Mường (6,9%), Kinh (3,3%)... Nếu một người có 2 gen bệnh

$\alpha^+$  thalassemia (do bố mẹ cùng mang gen  $\alpha^+$  thalassemia) thì không có biểu hiện lâm sàng, không bị thiếu máu.

Tuy nhiên, một người mang một gen bệnh  $\alpha^0$  thalassemia và một gen bệnh  $\alpha^+$  thalassemia ( $\alpha^0/\alpha^+$ ) được gọi là bệnh Alpha thalassemia (HbH), thì có biểu hiện thiếu máu nhẹ đến trung bình. Những dân tộc có nguy cơ sinh con bị bệnh Alpha thalassemia khi trong cộng đồng có cả tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$  thalassemia và  $\alpha^+$  thalassemia, cụ thể là những dân tộc: Lào (11% và 22%), Giáy (11,5% và 13,3%), Lự (16,4% và 13,2%), Tày (9,1% và 12,1%), Nùng (9,1% và 11,3%), La Ha (12,7% và 9,5%), Dao (10,2% và 8,6%), Thái (15,6% và 6,9%), Mường (16,1% và 6,6%), Kháng (12,8% và 5,6%), Stiêng (8,5% và 47,6%), Khơ mú (6,9% và 17,5%), Kinh (3,5% và 3,3%),...

Các dân tộc có tỷ lệ người mang gen  $\beta^0$  thalassemia cao gồm: Giáy (11,5%), Sán Chay (9,8%), La Ha (9,5%), Dao (9,3%), Lự (8,2%), Kháng (7,5%), Lào (7,1%), Sán Dìu (6,5%), Tày (6,2%), Mường (5,7%), Nùng (5,5%), Pà Thèn (4,9%), Chứt (4,7%), La Chí (4%), Thái (2,9%), Phù Lá (2,6%), Khơ Mú (2,1%), H'Mông (1,5%), Thổ (0,7%), Kinh (0,7%),... Nếu hai vợ chồng cùng mang gen  $\beta^0$  thalassemia, mỗi lần có thai, 25% khả năng con mang cả 2 gen  $\beta^0$  thalassemia ( $\beta^0/\beta^0$ ). Thai nhi mang 2 gen bệnh này vẫn phát triển bình thường, không có biểu hiện gì cho đến ra đời. Người bệnh có cả 2 gen  $\beta^0$  thalassemia ( $\beta^0/\beta^0$  - beta thalassemia major) sẽ có biểu hiện thiếu máu rất sớm từ những tháng đầu đời, trẻ bị thiếu máu nặng, dẫn đến nhiều biến chứng như chậm phát triển thể chất, suy tim,... nếu không được điều trị truyền máu (2-5 tuần/ lần) và thải sắt tốt thì tuổi thọ rất thấp.

Các dân tộc có tỷ lệ HbE cao gồm: Xinh Mun (61%), Stiêng (59,8%), Thổ (54%), Bru Vân Kiều ( 52,7%), Tà Ôi (39,7%), Chơ Ro (38%), Raglai (31,2%), Khơ Me (29,7%), Co (19,4%), Thái (18,7%), Mường (17,9%), Khơ Mú (16,6%), Lào (15,4%), Hre (13,6%), Lự (10,2%), Kháng (9,8%), La Ha (9,5%), Sán Dìu (5,1%), Kinh (2,6%),...Đột biến HbE là dạng đột biến nhẹ, nên một người mang 2 gen bệnh HbE ( $\beta^E / \beta^E$ ) không có biểu hiện lâm sàng, không thiếu máu.

Tuy nhiên, nếu hai vợ chồng có một người mang gen  $\beta^0$  thalassemia, một người mang gen HbE thì mỗi lần có thai, 25% khả năng con mang cả 2 gen bệnh  $\beta^0$  thalassemia và HbE ( $\beta^0 / \beta^E$ ). Thai nhi mang 2 gen bệnh này vẫn phát triển bình thường, không có biểu hiện gì cho đến ra đời. Người bệnh có cả 2 gen bệnh ( $\beta^0 / \beta^E$ ) sẽ có biểu hiện lâm sàng mức độ trung bình đến nặng. Người bệnh cũng cần phải được khám và điều trị định kỳ tại bệnh viện. Các dân tộc có tỷ lệ người mang gen  $\beta^0$ -thalassemia và người mang gen HbE cao gồm: La Ha (9,5% và 9,5%), Lào (7,1% và 15,4%), Lự (8,2% và 10,2%), Kháng (7,5% và 9,8%), Sán Dìu (6,5% và 5,1%), Mường (5,7% và 17,9%), Thái (2,9% và 18,7%), Chứt (4,7% và 7,2%), Giáy (11,5% và 2,5%), Sán Chay (9,8% và 2,1%), Tày (6,2% và 1,5%), Khơ Mú (2,1% và 16,6%), Nùng (5,5% và 0,8%) và Kinh (0,7% và 2,6%),... Số lượng bệnh nhân beta thalassemia/HbE chiếm khoảng 60% số bệnh nhân thalassemia điều trị tại các bệnh viện ở các nước Đông Nam Á [5].

Với đặc điểm các dân tộc thiểu số chủ yếu cư trú tại vùng sâu vùng xa, địa bàn chia cắt và đặc điểm lối sống, văn hóa có xu hướng

kết hôn cận huyết, kết hôn gần trong cộng đồng nơi cư trú. Nên với các dân tộc có tỷ lệ mang gen thalassemia cao, khả năng hai người cùng mang gen bệnh kết hôn với nhau cao vì thế nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia cao. Với tỷ lệ mang gen của các dân tộc như ở trên cho thấy các dân tộc có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia tập trung nhiều ở các tỉnh miền núi phía bắc, bắc trung bộ. Tuy nhiên với hiện tượng di dân, giao thoa trong đời sống như di dân từ miền Bắc vào Tây nguyên, nên nguy cơ người mang gen bệnh thalassemia kết hôn với nhau là hiện hữu ở mọi dân tộc, mọi vùng miền.

Như vậy, chúng ta có thể dự đoán được ảnh hưởng của bệnh đối với chất lượng dân số của các dân tộc, các vùng miền. Với các dân tộc ít người và rất ít người (dân số dưới 10.000 người) như La Ha, Pà Thèn, Lự, Chứt với đặc điểm có tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia cao thì sẽ có nguy cơ ảnh hưởng đến việc duy trì và phát triển các dân tộc rất ít người này.

Với những dân tộc có dân số đông mà có tỷ lệ mang gen thalassemia cao thì sẽ gây ra ảnh hưởng rất lớn đến hệ thống y tế và toàn xã hội vì số lượng người bị ảnh hưởng lớn, số lượng bệnh nhân rất nhiều như dân tộc Tày, Nùng, Thái, Mường, Kinh,...

Đặc biệt là với điều kiện sống hiện nay của các dân tộc thiểu số, điều kiện kinh tế còn nhiều hạn chế thì việc người bệnh có thể được tiếp cận với điều trị định kỳ tại các bệnh viện là vô cùng khó khăn, điều đó sẽ dẫn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh rất thấp, các thai phụ không được khám thai định kỳ nên không được phát hiện các trường hợp thai bị phù nên sẽ ảnh hưởng đến

sức khỏe thậm chí đến tính mạng của các thai phụ.

#### IV. NGUY CƠ SINH CON BỊ BỆNH THALASSEMIA

Trong nghiên cứu này, dựa trên tỷ lệ của từng kiểu đột biến, từng thể bệnh của từng dân tộc, đồng thời dựa vào số lượng dân số thuộc từng dân tộc của mỗi tỉnh, chúng tôi tiến hành ước tính tỷ lệ trẻ sinh ra mỗi năm có nguy cơ bị bệnh lý thalassemia.

Với  $p$  là tỷ lệ mang gen thalasaemia, Liên

đoàn Thalassemia quốc tế (TIF) đưa ra công thức ước tính như sau:

$$\text{Tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh/năm} = p (\%) \times p (\%) \times 0,25$$

Dựa trên tỷ lệ mang gen thalassemia/huyết sắc tố của từng dân tộc, với giả thuyết nam nữ trong cùng cộng đồng (dân tộc, tỉnh) kết hôn với nhau một cách ngẫu nhiên, nếu không được tư vấn và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia, chúng ta có thể ước tính tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh/1000 ca sinh của từng tỉnh như sau:

**Bảng 1. Ước tính tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh thalassemia trong 1000 ca sinh của các tỉnh**

STT	Tỉnh	Tỷ lệ Hb Bart (1)	Tỷ lệ HbH (2)	Tỷ lệ Beta và Beta/HbE (3)	Tỷ lệ bệnh lý (1) + (3)
1	Hòa Bình	3,78	1,81	1,96	5,74
2	Sơn La	3,15	1,65	0,14	3,29
3	Bắc Kạn	1,65	1,96	1,09	2,74
4	Cao Bằng	1,68	2,06	1,01	2,69
5	Lai Châu	1,77	1,30	0,92	2,69
6	Lạng Sơn	1,68	2,06	0,89	2,57
7	Điện Biên	1,54	1,10	0,58	2,12
8	Tuyên Quang	1,24	1,15	0,70	1,94
9	Yên Bái	1,04	0,99	0,57	1,61
10	Hà Giang	0,90	1,10	0,63	1,53
11	Lào Cai	0,75	0,88	0,51	1,26
12	Thanh Hóa	0,78	0,54	0,24	1,02
13	Thái Nguyên	0,72	0,64	0,29	1,01
14	Phú Thọ	0,72	0,51	0,25	0,97
15	Đắk Nông	0,48	1,27	0,30	0,78
16	Nghệ An	0,61	0,47	0,15	0,76
17	Đắk Lak	0,35	1,60	0,36	0,71
18	Bình Phước	0,46	0,96	0,23	0,69
19	Quảng Ninh	0,47	0,41	0,16	0,63
20	Lâm Đồng	0,30	1,26	0,32	0,62
21	Bắc Giang	0,47	0,42	0,14	0,61

KỶ YẾU CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC VỀ BỆNH THALASSEMIA

22	Vĩnh Phúc	0,37	0,51	0,11	0,48
23	Ninh Bình	0,36	0,32	0,08	0,44
24	Bình Dương	0,33	0,32	0,08	0,41
25	Đồng Nai	0,33	0,36	0,08	0,41
26	Quảng Trị	0,25	0,79	0,14	0,39
27	Vũng Tàu	0,31	0,33	0,07	0,38
28	Hà Tĩnh	0,31	0,29	0,06	0,37
29	Bình Thuận	0,29	0,50	0,08	0,37
30	Phú Yên	0,29	0,48	0,08	0,37
31	Gia Lai	0,15	1,59	0,22	0,37
32	Bắc Ninh	0,31	0,29	0,06	0,37
33	Hải Dương	0,31	0,29	0,06	0,37
34	Hung Yên	0,31	0,28	0,06	0,37
35	Thái Bình	0,31	0,28	0,06	0,37
36	Hà Nam	0,31	0,29	0,06	0,37
37	Nam Định	0,31	0,29	0,06	0,37
38	Quảng Bình	0,29	0,68	0,08	0,37
39	Thừa Thiên Huế	0,29	0,45	0,08	0,37
40	Tp. Hồ Chí Minh	0,31	0,29	0,06	0,37
41	Vĩnh Long	0,30	0,31	0,07	0,37
42	An Giang	0,29	0,34	0,08	0,37
43	Kiên Giang	0,27	0,42	0,10	0,37
44	Cần Thơ	0,30	0,31	0,07	0,37
45	Hậu Giang	0,3	0,32	0,07	0,37
46	Bạc Liêu	0,28	0,38	0,09	0,37
47	Cà Mau	0,30	0,31	0,07	0,37
48	Khánh Hòa	0,28	0,59	0,08	0,36
49	Đà Nẵng	0,30	0,29	0,06	0,36
50	Tây ninh	0,30	0,31	0,06	0,36
51	Long An	0,30	0,29	0,06	0,36
52	Tiền Giang	0,30	0,28	0,06	0,36
53	Bến Tre	0,30	0,28	0,06	0,36
54	Trà Vinh	0,22	0,60	0,14	0,36
55	Đồng Tháp	0,30	0,28	0,06	0,36



56	Sóc Trăng	0,22	0,6	0,14	0,36
57	Bình Định	0,29	0,37	0,06	0,35
58	Hải Phòng	0,28	0,28	0,06	0,34
59	Quảng Nam	0,27	0,43	0,07	0,34
60	Hà Nội	0,33	0,30	0,007	0,34
61	Ninh Thuận	0,21	109	0,11	0,32
62	Quảng Ngãi	0,23	0k57	0,07	0,30
63	Kon Tum	0,13	1,26	0,13	0,26

**Chú thích:** - Có 21 tỉnh (1-21) có tỷ lệ thai nhi trẻ bị bệnh trong 1000 ca sinh là  $> 0,5/1.000$ ; có 42 tỉnh có tỷ lệ trẻ bị bệnh trong 1000 ca sinh  $< 0,5/1.000$ .

(1) Hb Bart: Phù thai, trẻ không ra đời được.

(2) HbH: Người bệnh có biểu hiện nhẹ đến trung bình.

(3)  $\beta$ -thalassemia và  $\beta$  thalassaemia/HbE: Người bệnh có biểu hiện trung bình đến nặng, cần phải điều trị định kỳ tại bệnh viện trong suốt cuộc đời.

Chúng tôi tiếp tục so sánh để ước tính mức độ phổ biến hay hiếm gặp của bệnh để đề xuất giải pháp can thiệp phù hợp. Định nghĩa về bệnh hiếm được điều chỉnh khác nhau tùy từng nước. Ví dụ, bệnh được coi là hiếm khi tỷ lệ bị bệnh là 1/1.500 người (tương đương 0,6/1.000 người) ở Mỹ, tỷ lệ 1/2.500 người (tương đương 0,4/1.000 người) ở Nhật và tỷ lệ là 1/2.000 (tương đương 0,5/1.000 người) ở Châu Âu. Như vậy, ở các tỉnh có tỷ lệ sinh con bị bệnh thalassaemia  $> 0,6/1.000$  trường hợp sinh thì tại tỉnh đó bệnh thalassaemia không nên coi là bệnh hiếm nữa. Theo thứ tự ở bảng trên có 21 tỉnh có nguy cơ cao bị bệnh thalassaemia ( $> 0,5\%$ ) trong đó đặc biệt là các tỉnh Hòa Bình, Sơn La, Bắc Kạn, Lai Châu.

Với tỷ lệ nguy cơ sinh con bị bệnh Thalassaemia cao, theo khuyến cáo của Liên

đoàn thalassaemia thế giới thì Chính phủ và Bộ Y tế cần có các quy định về mặt pháp lý và chuyên môn để yêu cầu sự vào cuộc của các cấp, các ban, ngành, cần có giải pháp cấp bách và hữu hiệu để can thiệp giảm tỷ lệ sinh ra trẻ bị bệnh. Trước hết cần ưu tiên 21 tỉnh có nguy cơ cao (0,5%/-) cần được can thiệp sớm về truyền thông, tư vấn để người dân chủ động tham gia phòng bệnh trước kết hôn và trước sinh. Đặc biệt là ở 7 tỉnh: Hòa Bình, Sơn La, Bắc Kạn, Cao Bằng, Lai Châu, Lạng Sơn, Điện Biên khi tỷ lệ sinh con bị bệnh trên 2%/. Gánh nặng kinh tế, xã hội sẽ vô cùng lớn khi không có biện pháp can thiệp kịp thời để giảm tỷ lệ thai nhi và trẻ bị bệnh Thalassaemia.

## V. THALASSEMIA, CHẤT LƯỢNG DÂN SỐ VÀ PHÁT TRIỂN

### 1. Những nguyên nhân chủ yếu dẫn đến việc tỷ lệ mang gen Thalassaemia cao, tỷ lệ sinh con bị bệnh cao và chất lượng sống của bệnh nhân thấp

#### a. Hiểu biết về bệnh Thalassaemia còn rất hạn chế

- Việc truyền thông, phổ biến kiến thức về bệnh Thalassaemia của cơ quan có trách nhiệm tới cộng đồng mới được thực hiện trong vài năm gần đây nên hiểu biết về bệnh còn rất ít.

- Nhận thức về sức khỏe nói chung và bệnh thalassemia nói riêng chưa được quan tâm đúng mức, người dân có thói quen chỉ khi bị bệnh mới đi khám và điều trị nên việc phát hiện ra bệnh thường muộn, kiến thức phòng bệnh còn chưa được chú trọng.

**b. Kết hôn cận huyết thống**

Việc kết hôn cận huyết và tảo hôn vẫn đang hiện hữu ở nhiều dân tộc thiểu số dẫn đến nguy cơ sinh con bị bệnh và di truyền nguồn gen bệnh trong cộng đồng là rất đáng báo động.

**c. Tính chất di truyền của bệnh**

- Bệnh di truyền từ bố mẹ cho con, tính chất bệnh thầm lặng, không gây nguy hiểm ngay đến tính mạng. Thở rất nặng đã chết ngay trong bào thai mà không được xác định nguyên nhân. Thở nặng và trung bình chỉ xuất hiện sau khi ra đời một thời gian nên nếu không có kiến thức và điều kiện thì người bệnh không được quan tâm đúng mức.

**d. Chính sách của nhà nước**

- Chính phủ và Bộ Y tế chưa có một chương trình hay dự án nào dành riêng cho bệnh này. Mới chỉ có một phần trong Chương trình mục tiêu Y tế dân số giai đoạn 2016-2020: Dự án 6 về đảm bảo máu an toàn và phòng, chống một số bệnh lý huyết học.

- Các chính sách về dân số chưa chú trọng đến các bệnh di truyền bẩm sinh, đặc biệt là bệnh thalassemia. Chưa có quy định bắt buộc phải được tư vấn sức khỏe di truyền trước hôn nhân nên nhiều cặp đôi mang gen bệnh lấy nhau mà không biết.

**e. Điều kiện kinh tế**

- Do là một nước vừa mới thoát khỏi nhóm nước chậm phát triển trở thành nước có thu nhập trung bình thấp nên ở cấp độ nhà nước, việc dành kinh phí cho truyền thông,

phổ biến kiến thức về bệnh còn chưa được đáp ứng tốt.

- Do nhận thức còn hạn chế, thu nhập bình quân thấp nên người dân chưa dành ưu tiên chi tiêu cho việc sàng lọc bệnh thalassemia.

**2. Hậu quả của việc tỷ lệ mang gen cao trong cộng đồng và sinh con bị bệnh**

**a. Đối với xã hội**

- Chất lượng dân số, chất lượng giống nòi bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Với tỷ lệ mang gen bệnh 13,8%, nếu không được ngăn chặn kịp thời, số người mang gen sẽ ngày một tăng lên. Khi đó tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh cũng ngày một tăng lên làm cho gánh nặng bệnh tật và chi phí xã hội ngày càng tăng.

- Chi phí điều trị trung bình cho một bệnh nhân thể nặng từ khi sinh ra tới 30 tuổi hết khoảng 3 tỷ đồng. Mỗi năm cần có trên **2.000 tỷ đồng** để cho tất cả bệnh nhân có thể được điều trị tối thiểu (truyền máu và thải sắt) và cần có khoảng 500.000 đơn vị máu an toàn chiếm 1/3 lượng máu cả nước (năm 2018, cả nước tiếp nhận khoảng 1.500.000 đơn vị máu). Với chi phí như vậy sẽ làm cho đất nước càng nghèo hơn.

**b. Đối với bệnh nhân và gia đình**

- Chất lượng sống của người bệnh rất thấp: chậm phát triển thể lực, tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể như suy tim, suy gan, suy tuyến nội tiết. Bệnh nhân thalassemia phần lớn có trình độ học vấn thấp và không có nghề nghiệp: do sức khỏe kém lại thường xuyên phải nghỉ học để điều trị bệnh nên thường phải bỏ học (theo nghiên cứu tại Viện HH-TMTW năm 2009 có 47% bệnh nhân học đến cấp II, tỷ lệ này còn cao hơn nhiều nếu khảo sát tại các địa phương

miền núi, dân tộc ít người), lớn lên không có nghề nghiệp, sống phụ thuộc vào người khác (45,5%, theo nghiên cứu tại Viện HH-TMTW 2009).

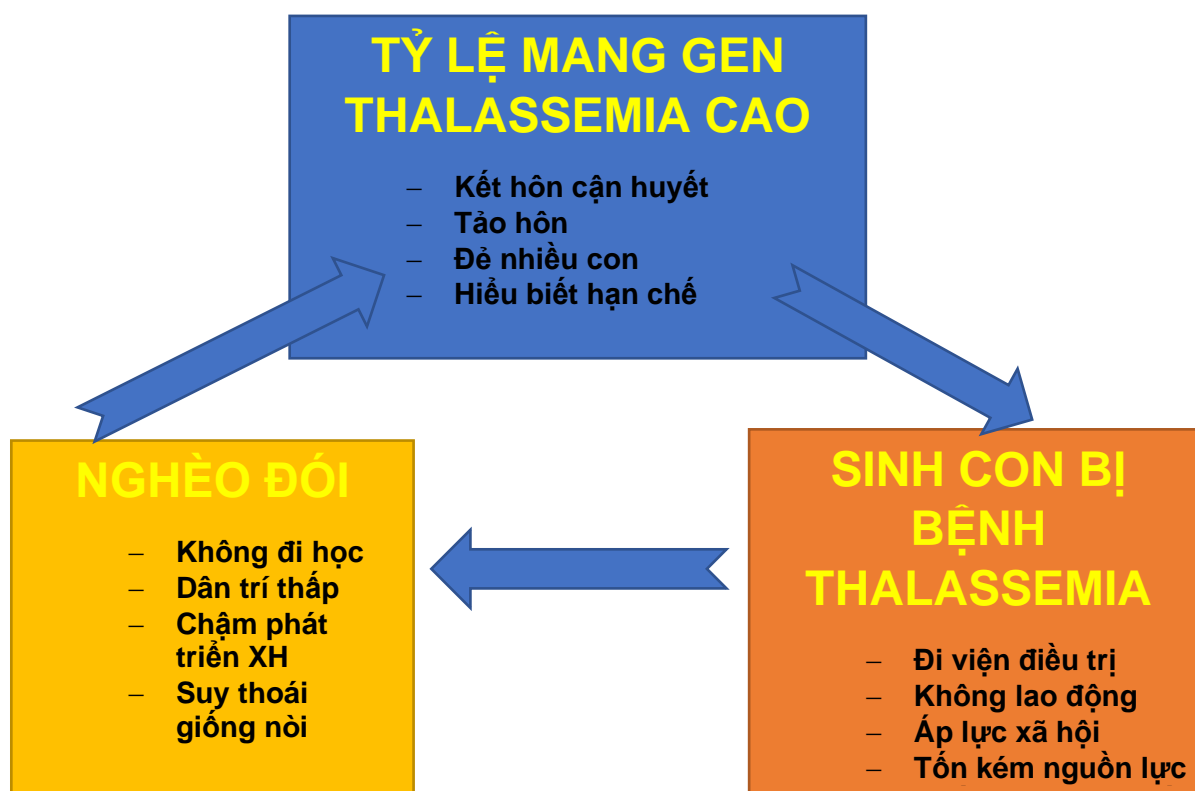
- Kinh tế gia đình bệnh nhân thalassemia cũng bị ảnh hưởng lớn do bố mẹ phải nghỉ làm đưa con đi bệnh viện và chi phí cho mỗi lần điều trị là không nhỏ đặc biệt với các gia đình ở nông thôn, miền núi và với các gia đình có nhiều người con đều bị bệnh Thalassemia.

Ảnh hưởng tâm lý gia đình và bệnh nhân: Nhiều gia đình ly hôn sau khi sinh ra những đứa con bị bệnh, bị kỳ thị, những anh chị em của bệnh nhân sẽ gặp khó khăn khi kết hôn, 84,6% bệnh nhân bị mặc cảm về bệnh tật.

Tâm lý, tình cảm gia đình của bệnh nhân cũng bị ảnh hưởng nặng nề (9,8% bố mẹ bệnh nhân ly hôn vì lý do con bị bệnh, 14,2% bệnh nhân không được gia đình quan tâm).

- Những người mang gen bệnh không biết về căn bệnh này, không biết là mình đang mang gen bệnh do vậy tỷ lệ hai người cùng mang gen bệnh kết hôn với nhau càng cao dẫn đến ngày có có nhiều trẻ sinh ra bị bệnh (khoảng 8.000 trẻ bị bệnh ra đời hàng năm).

- Những hậu quả trên đây cho thấy, thalassemia đang là vấn đề của toàn xã hội, ảnh hưởng sâu rộng tới cộng đồng, tới chất lượng dân số và sự phát triển giống nòi.



Sơ đồ về mối liên hệ giữa thalassemia và nghèo đói.

**VI. ĐỀ XUẤT CÁC GIẢI PHÁP ĐỂ GIẢM SỚM TỶ LỆ SINH TRẺ BỊ BỆNH, GIẢM DẦN TỶ LỆ MANG GEN GÓP PHẦN NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG DÂN SỐ, CẢI THIỆN GIỐNG NÒI.**

**1. Cơ sở đề xuất**

**a. Cơ sở lý luận**

- Nghị quyết số 20-NQ/TW, Hội nghị lần thứ sáu, Ban chấp hành Trung ương khóa XII về tăng cường công tác bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân trong tình hình mới đề ra mục tiêu “Nâng cao sức khỏe cả về thể chất và tinh thần, tầm vóc, tuổi thọ, chất lượng cuộc sống của người Việt Nam; Bảo đảm mọi người dân đều được quản lý, chăm sóc sức khỏe”.

- Nghị quyết số 21-NQ/TW, Hội nghị lần thứ sáu, Ban chấp hành Trung ương khóa XII về công tác dân số trong tình hình mới có nêu mục tiêu: “Giải quyết toàn diện, đồng bộ các vấn đề về quy mô, cơ cấu, phân bố, chất lượng dân số; nâng cao chất lượng dân số, góp phần phát triển đất nước nhanh, bền vững. Tỷ lệ nam, nữ thanh niên được tư vấn, khám sức khỏe trước khi kết hôn đạt 90%; giảm 50% số cặp tạo hôn, giảm 60% số cặp hôn nhân cận huyết thống; 70% phụ nữ mang thai được tầm soát ít nhất 4 loại bệnh tật bẩm sinh phổ biến nhất; 90% trẻ sơ sinh được tầm soát ít nhất 5 bệnh bẩm sinh phổ biến nhất”.

**b. Cơ sở khoa học và thực tiễn:**

- Đã có hiểu biết khá đầy đủ về nguyên nhân gây bệnh, cơ chế bệnh sinh, cơ chế di truyền cũng như tỷ lệ và đặc điểm gen bệnh thalassemia/bệnh huyết sắc tố trên phạm vi cả nước.

- Các cơ sở y tế tuyến tỉnh tại Việt Nam có đủ khả năng tiếp nhận kiến thức chuyên môn và trang thiết bị để thực hiện việc chẩn

đoán, điều trị, quản lý và phòng bệnh thalassemia.

- Nhiều công trình nghiên cứu, nhiều báo cáo, mô hình tốt đã và đang được thực hiện ở nhiều địa phương trong nỗ lực phòng bệnh, quản lý và kiểm soát bệnh thalassemia

**2. Các giải pháp chủ yếu**

**2.1. Giải pháp về chính sách và nguồn lực**

- Bộ Y tế đề xuất với Chính phủ phê duyệt Chương trình mục tiêu về thalassemia, giai đoạn 2021- 2015; 2026-2030 và các giai đoạn tiếp theo nhằm mục tiêu hướng đến loại trừ việc sinh ra các trẻ bị bệnh thalassemia vào năm 2045. Chương trình tiến hành với các nội dung truyền thông, giáo dục sức khỏe, tập huấn, đào tạo, nâng cao kiến thức về bệnh thalassemia cho toàn xã hội, tập trung vào các đối tượng người bệnh, người nhà người bệnh, nhân viên y tế thôn bản, các dân tộc thiểu số có tỷ lệ mang gen cao.

- Đưa vào luật Hôn nhân và Gia đình điều khoản bắt buộc sàng lọc Thalassemia trước khi kết hôn. Xây dựng và ban hành các chính sách liên quan đến tư vấn trước hôn nhân, sàng lọc trước sinh, chẩn đoán trước sinh và đề xuất bảo hiểm thanh toán chi phí. Tuyên truyền các chính sách về dân số, tránh nạn tạo hôn và kết hôn cận huyết.

**2.2. Giải pháp về truyền thông, nâng cao nhận thức**

- Xây dựng mạng lưới để tuyên truyền, phổ biến kiến thức cho cộng đồng, đặc biệt cho đối tượng học sinh, sinh viên: Phối hợp các đơn vị như Hội Chữ thập đỏ, Tổng cục dân số, Hội tan máu bẩm sinh Việt Nam, Viện Huyết học - Truyền máu TW, ...;

- Xây dựng hệ thống tài liệu, đào tạo giảng viên, tuyên truyền viên;

- Đưa kiến thức phòng, chống bệnh thalassemia vào sách giáo khoa sinh học của học sinh trung học phổ thông để giáo dục các học sinh hiểu biết về bệnh thalassemia trước tuổi hôn nhân.

### **2.3. Giải pháp về phát triển mạng lưới và nguồn nhân lực**

- Nâng cao khả năng chẩn đoán, điều trị, chăm sóc và quản lý người bệnh cho các cơ sở y tế

+ Cần có sự chỉ đạo thống nhất từ cấp trung ương đến địa phương;

+ Đầu tư về nhân lực, trang thiết bị y tế cho các cơ sở y tế để đảm bảo điều kiện có thể chẩn đoán, điều trị, chăm sóc và quản lý thalassemia;

+ Có chương trình đào tạo, đào tạo lại, cập nhật thường xuyên cho các cán bộ y tế về bệnh Thalassemia;

+ Đưa nội dung chẩn đoán, chăm sóc, điều trị và phòng bệnh thalassemia vào chương trình nâng cao năng lực hệ thống y tế cơ sở;

+ Đưa xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu là xét nghiệm cơ bản được sử dụng hiệu quả, phổ biến tại các cơ sở y tế và được bảo hiểm y tế chi trả;

+ Tiếp tục đẩy mạnh phong trào vận động hiến máu để đảm bảo có đủ nguồn máu an toàn cho người bệnh thalassemia.

- Giảm dần và chấm dứt việc sinh ra trẻ bị bệnh và/hoặc mang gen bệnh.

+ Tư vấn trước khi kết hôn: Đưa bệnh thalassemia vào chương trình sàng lọc cho các cặp đôi trước kết hôn.

+ Sàng lọc trước sinh: Đưa bệnh thalassemia vào danh sách các bệnh cần được sàng lọc trước sinh;

+ Đưa xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu là xét nghiệm bắt buộc đối với các sản phụ đến khám thai lần đầu;

+ Tuyên truyền, vận động các gia đình có con trong độ tuổi học sinh phổ thông tự nguyện tham gia sàng lọc bệnh thalassemia;

+ Bảo hiểm y tế nên xem xét thanh toán chi phí chẩn đoán trước sinh.

### **2.4. Kiểm tra, giám sát, đánh giá**

- Tiến hành kiểm tra, giám sát, tổng kết các hoạt động về thalassemia theo quy định của pháp luật trong việc thực hiện chương trình theo định kỳ hàng năm và 5 năm.

- Đề xuất các hoạt động tiếp theo hướng đến mục tiêu thanh toán bệnh vào năm 2045.

## **VII. KẾT LUẬN**

1. Những nghiên cứu ở nước ta gần đây cho thấy, thalassemia/bệnh huyết sắc tố ở nước ta thực sự là vấn đề nghiêm trọng, đe dọa chất lượng dân số và giống nòi. Những con số rất đáng chú ý và báo động như: Tất cả 63 tỉnh và 54 dân tộc đều có người mang gen bệnh thalassemia; tỷ lệ mang gen chung trên toàn quốc ước tính là 13,8% (khoảng 13-14 triệu người); sự phân bố của bệnh có tính dân tộc và địa lý rõ rệt.

2. Ước tính nguy cơ và tỷ lệ thai nhi bị phù thai, trẻ sinh ra bị bệnh thalassemia thể nặng là đáng báo động ở 21 tỉnh/thành phố, cần tiến hành ngay các giải pháp can thiệp đủ mạnh và kịp thời để giảm tỷ lệ phù thai hoặc trẻ sinh ra bị bệnh thalassemia thể nặng, đặc biệt ở 7 tỉnh có tỷ lệ sinh con bị bệnh >2%.

3. Rất cần có ngay các chính sách về y tế và dân số để nâng cao nhận thức người dân,

giảm dần tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia, giảm dần tiến tới chấm dứt việc tỷ lệ phù thai và sinh ra trẻ bị bệnh thể nặng trong cộng đồng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bernadette Modella & Matthew Darlisona (2008):** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators, Bulletin of the World Health Organization 2008; 86: 480 – 487.
2. **Thalassemia Internation Federation** annual report (2013).
3. **Nguyễn Anh Trí, Bạch Quốc Khánh và cs (2020).** Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố tại Việt Nam. Đề tài cơ sở Viện Huyết học -Truyền máu TW.
4. **Sir David J. Weatherall, Williams (2010):** The Thalassemias: Disorders of Globin Synthesis. Hematology, 8 edit, Chapter 47.
5. **Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon (2011):** Haemoglobinopathies in Southeast Asia, Indian J Med Res, 134 (4): 498–506.
6. **WHO.** The Global Prevalence Of Anaemia In (2011).
7. **Nguyễn Thị Thu Hà (2016):** Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Y học Việt Nam, tập 448 (169-176).
8. **Nguyễn Duy Thăng (2017):** Đặc điểm đột biến gen bệnh thalassemia ở phụ nữ mang thai và chồng tại tỉnh Thừa thiên Huế, Y học TP. Hồ Chí Minh, tập 21, số 6.
9. **Nguyễn Kiều Giang và cộng sự. (2016):** Thực trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh ở phụ nữ dân tộc Tày tại huyện Định Hóa tỉnh Thái Nguyên. Y học Việt Nam, 448, 13-20.

## XÉT NGHIỆM XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN GLOBIN

Dương Quốc Chính, Trần Tuấn Anh, Nguyễn Thu Hà,  
Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh(\*)

### I. ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN TRONG THALASSEMIA VÀ BỆNH LÝ HUYẾT SẮC TỐ

#### 1.1. Đặc điểm đột biến gen trong alpha thalassemia và bệnh lý huyết sắc tố

Nguyên nhân bệnh alpha thalassemia là do các đột biến trên gen họ gen  $\alpha$ -globin, với hơn 95% là các đột biến mất đoạn ADN chứa một phần của gen cho đến mất toàn bộ cụm gen và một tỷ lệ nhỏ là các đột biến điểm. Ở người bình thường chuỗi protein  $\alpha$ -globin được mã hóa bởi hai gen là HBA1 và HBA2. Đột biến mất đoạn phổ biến nhất trong alpha thalassemia là mất đoạn  $-a3.7$ , mất đoạn này tạo nên trình tự gen dung hợp HBA2-HBA1 được quy ước là  $\alpha^+$ -thalassemia. Một vài mất đoạn  $\alpha^+$ -thalassemia thường gặp khác ở khu vực Đông Nam Á (ĐNA) gồm:  $-a4.2$ ,  $-a2.4$ . Trong khi đó, nhóm đột biến mất đoạn  $\alpha^0$ -thalassemia là những mất đoạn chứa hai gen HBA1 và HBA2 trên cùng nhiễm sắc thể hoặc mất hoàn toàn cụm gen  $\alpha$ -globin. Nhóm mất đoạn  $\alpha^0$ -thalassemia là một trong những nguyên nhân phổ biến gây ra tình trạng phù thai khi ở dạng đồng hợp tử đột biến - được biết đến với tên gọi là thể phù thai Hb Bart. Đột biến  $\alpha^0$ -thalassemia phổ biến nhất là  $--SEA$ , còn  $--THAI$  và  $--FIL$  là

hai đột biến ít gặp hơn ở khu vực ĐNA.

Đột biến điểm trong alpha thalassemia tuy không phổ biến nhưng khá đa dạng với hơn 100 đột biến điểm đã được xác định trên gen HBA1 và HBA2 liên quan đến thalassemia đã được cập nhật trong cơ sở dữ liệu, mà điển hình nhất ở Việt Nam có thể kể đến như:  $c.2delT$ , HbCS, HbQS. Cơ sở dữ liệu globin cũng ghi nhận hơn 500 đột biến trên gen HBA1 và HBA2 liên quan đến các biến thể huyết sắc tố khác, ở Việt Nam thường gặp đột biến Hb Westmead.

#### 1.2. Đặc điểm đột biến gen trong beta thalassemia và bệnh lý huyết sắc tố

Trái ngược với alpha thalassemia, hơn 95% bệnh nhân beta thalassemia mang các đột biến điểm trên gen HBB, chỉ một tỷ lệ nhỏ là có đột biến mất đoạn. Đột biến điểm trong beta thalassemia thường liên quan đến hoạt động phiên mã, quá trình hoàn thiện ARN thông tin hoặc làm dừng quá trình dịch mã với hai nhóm đột biến là  $\beta^+$ -thalassemia làm giảm hoạt động sản xuất chuỗi  $\beta$ -globin và  $\beta^0$ -thalassemia làm mất khả năng sản xuất chuỗi  $\beta$ -globin của gen HBB. Cơ sở phân tử của bệnh nhân beta thalassemia là do sự kết hợp của một hoặc hai kiểu đột biến  $\beta^+$ -thalassemia và  $\beta^0$ -thalassemia. Cho đến nay, cơ sở dữ liệu globin đã ghi nhận khoảng 290 đột biến điểm trên gen HBB liên quan đến bệnh beta thalassemia. Ở Việt Nam có thể kể đến một số đột biến phổ biến như: kiểu gen  $\beta^0$ -thalassemia có  $cd17$ ,  $cd41/42$ ,  $cd71/72$ ,

(\*)Viện Huyết học Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính

Email: [chinh.nihbtsmp@gmail.com](mailto:chinh.nihbtsmp@gmail.com)

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

IVSI-1 phổ biến và cd95, IVSI-5, IVSII-654 ít gặp; kiểu gen  $\beta^+$ -thalassemia có -28 phổ biến và -88, -90 ít gặp. Đối với bệnh lý huyết sắc tố thì phổ biến nhất là Hb E, ngoài ra là các huyết sắc tố ít gặp khác như Hb Pakse và Hb Q-Thailand.

Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân beta thalaseemia liên quan đến các đột biến đột biến mất đoạn từ mất một phần gen HBB, đến mất cả gen HBD và gen HBB hoặc chỉ mất vùng kiểm soát cụm gen LCR. Những bệnh nhân mang dạng đột biến này thì Hb F thường tăng và Hb A2 không tăng. Với những trường hợp Hb F không tăng rất khó để định hướng chẩn đoán bằng điện di huyết sắc tố mà chỉ có thể chẩn đoán được khi làm xét nghiệm sinh học phân tử.

## II. XÉT NGHIỆM SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN GLOBIN

### 2.1. Một số loại mẫu bệnh phẩm thường dùng cho xét nghiệm đột biến gen globin

**Máu ngoại vi:** Vật liệu di truyền thường dùng cho xét nghiệm đột biến gen bệnh thalassemia là ADN. Thông thường ADN được tách chiết từ 2 ml máu ngoại vi chống đông EDTA. ADN trong máu ngoại vi có thể được tách chiết thủ công bằng phenol-chloroform, cột silica, hạt từ hoặc thậm chí có thể sử dụng trực tiếp một lượng nhỏ máu toàn phần cho vào thành phần phản ứng PCR. Đối với sản phụ mang gen thalassemia có thể lấy 5 – 10 ml máu ngoại vi để thu ADN tự do lưu hành phục vụ cho chẩn đoán trước sinh không xâm lấn.

**Dịch chọc hút ối:** ADN có thể thu trực tiếp từ tế bào trong nước ối hoặc sau khi nuôi

cây. Mất khoảng 2 - 3 tuần nuôi cấy trong bình hợp lưu 25 ml sẽ thu được 15 - 45  $\mu$ g ADN đủ cho tất cả các loại phân tích. Tuy nhiên không phải phòng thí nghiệm nào cũng có khả năng nuôi cấy tế bào bởi vậy phải dùng trực tiếp tế bào nước ối. Với 15 ml nước ối thu được xấp xỉ 5  $\mu$ g ADN đủ cho bất kỳ phương pháp phân tích nào dựa trên PCR. Tuy nhiên để phân tích bằng Southern blot, nó chỉ đủ để thử một lần, nên nuôi cấy tế bào để tránh thất bại. Phương pháp tách ADN từ tế bào nước ối nuôi cấy và không nuôi cấy cơ bản giống với tách từ tế bào lông nhung màng đệm<sup>3,4</sup>.

**Lông nhung màng đệm:** Hai phương pháp chính để lấy mẫu lông nhung màng đệm là lấy xuyên qua cổ tử cung và lấy xuyên qua ổ bụng với sự trợ giúp của siêu âm, cả hai đều thu được lông nhung màng đệm chất lượng tốt cho chẩn đoán ADN thai nhi. Khó khăn của phương pháp này là lẫn tế bào từ mẹ, màng rụng của mẹ đôi khi thu được cùng với lông nhung màng đệm. Tuy nhiên, bằng cách bóc tách cẩn thận loại bỏ hết màng rụng của mẹ dưới kính hiển vi đảo ngược vẫn thu được ADN thai nhi tinh sạch. Theo báo cáo của Rosatelli và cộng sự không có lỗi chẩn đoán  $\beta$ -thalassemia của 457 người bệnh mang thai 3 tháng đầu tại Ý. ADN nhiễm từ mẹ có thể được phát hiện bằng việc khuếch đại một alen lặp lại đa hình từ mẹ và một từ cha. Nguy cơ nhiễm giảm khi thu ADN từ một gai lông nhung duy nhất<sup>5</sup>.

### 2.2. Một số phương pháp phát hiện đột biến gen globin

#### 2.2.1. Kỹ thuật ASO

ASO là kỹ thuật đầu tiên được phát triển



dựa trên PCR, khuếch đại đoạn ADN đặc hiệu sau đó gắn vào màng nylon. Trong kỹ thuật này với mỗi đột biến thiết kế hai đầu dò oligonucleotit: một sợi bổ sung với trình tự đột biến, một sợi bổ sung với trình tự gen  $\beta$ -globin bình thường. Các đầu dò thường đánh dấu đầu 5' với đồng vị  $^{32}\text{P}$  hoặc biotin. Tín hiệu lai phát ra cho biết sự có mặt của alen đột biến, kỹ thuật này được ứng dụng thành công trong nhiều phòng thí nghiệm<sup>6,7</sup>.

Tuy nhiên khi sàng lọc một số lượng lớn các đột biến khác nhau, phương pháp bị giới hạn bởi cần lai độc lập và bước rửa cho mỗi đột biến. Để khắc phục vấn đề trong sàng lọc nhiều đột biến, phương pháp dot blot đảo ngược được phát triển, trong đó vai trò của đầu dò oligonucleotit và ADN khuếch đại được đảo ngược. Đầu dò oligonucleotit không đánh dấu bổ sung với đột biến và trình tự ADN bình thường và được gắn trên màng nylon ở dạng dot hoặc slot. Khuếch đại ADN, hoặc sử dụng môi đánh dấu hoặc đánh dấu bằng biotin dUTP, sau đó lai màng. Thủ thuật này cho phép kiểm tra nhiều đột biến trong một phản ứng lai. Nó đã được áp dụng để chẩn đoán đột biến  $\beta$ -thalassemia cho người Địa Trung Hải, người Mỹ gốc Phi và Thái Lan, sử dụng qui trình hai bước với một màng nylon cho đột biến phổ biến và màng khác cho đột biến ít phổ biến hơn.

### 2.2.2. Khuếch đại môi đặc hiệu

ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reactions) là kỹ thuật thông dụng nhất để phát hiện các đột biến điểm. Phương pháp này sử dụng 2 môi đặc hiệu một môi bổ sung với alen đột biến, một môi bổ sung với alen bình thường và một môi chung ngược chiều.

Ngoài ra có thêm một cặp môi khác nhân đoạn ADN làm đối chứng cho phản ứng PCR. Ưu điểm của phương pháp ARMS là sàng lọc nhanh, không cần đánh dấu, sản phẩm khuếch đại được phát hiện đơn giản bằng điện di gel agarose và nhuộm ethidium bromide. Đồng thời trong một phản ứng PCR có thể sàng lọc cùng lúc nhiều đột biến, chỉ cần bổ sung thêm môi ARMS ghép cặp được với môi chung ngược chiều, kỹ thuật này được gọi là C-ARMS-PCR (Combine Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reactions). Môi chung có thể được gắn huỳnh quang cho phép xác định kích thước sản phẩm khuếch đại trên máy phân tích ADN tự động<sup>6</sup>.

### 2.2.3. Phân tích bằng enzym giới hạn

Hơn 40 đột biến  $\beta$ -thalassemia được biết là có thêm hay mất đi một vị trí cắt giới hạn. Phần lớn trong số đó có thể được phát hiện nhanh bằng cắt giới hạn sản phẩm PCR. Sản phẩm cắt được điện di trên gel agarose hoặc acrylamid, số lượng các đoạn ADN cho biết đột biến thêm hay mất một vị trí cắt. Phương pháp sàng lọc này bị giới hạn bởi có những đột biến điểm  $\beta$ -thalassemia không ảnh hưởng đến vị trí cắt và một vài enzyme giới hạn giá thành cao<sup>3,6,7</sup>.

Với những đột biến điểm không có enzyme giới hạn nhận biết, sẽ được phát hiện bởi kỹ thuật ACRS (Amplification-Created Restriction Sites). Phương pháp này sử dụng primer được thiết kế để chèn thêm bazơ mới vào sản phẩm khuếch đại để tạo ra vị trí cắt giới hạn sát trình tự đột biến. Nếu có đột biến xảy ra sẽ làm thay đổi vị trí nhận biết của enzyme giới hạn. Kỹ thuật ACRS được áp dụng phát hiện đột biến  $\beta$ -thalassemia của

người Địa Trung Hải<sup>7,8</sup>.

#### 2.2.4. Gap PCR

Đột biến mất đoạn trong trình tự gen  $\alpha$ -globin có thể được phát hiện bằng PCR sử dụng hai primer bổ sung với sợi sense và antisense ở hai vùng biên đoạn ADN bị đứt. Đối với đột biến mất đoạn lớn, mỗi thiết kế ở hai vùng biên chỉ nhận được alen đột biến mất đoạn, bởi vì khoảng cách giữa hai mỗi quá lớn không thể khuếch đại alen bình thường. Trường hợp alen không đột biến có thể phát hiện bằng cách thiết kế một mỗi bổ sung với trình tự trong vùng mất đoạn, một mỗi bổ sung với trình tự ADN vùng biên. Giống như đột biến mất đoạn  $\alpha$ -thalassemia, các đột biến mất đoạn trong cụm gen  $\beta$ -globin cũng được chẩn đoán bằng phương pháp này như Hb Lepore,  $\delta\beta$ -thalassemia, HPFH<sup>3,6,7</sup>.

#### 2.2.5. Phương pháp giải trình tự ADN

Phương pháp giải trình tự gen Sanger có khả năng phân tích đoạn ADN trên 1kb, tất cả các đột biến điểm hay đa hình ADN có thể được xác định. Do vậy phương pháp này thường được áp dụng để xác định các đột biến hiếm hoặc trường hợp nghi ngờ mà âm tính với các kỹ thuật khác.

Nguyên lý: Phương pháp này cũng dựa trên nguyên tắc bổ sung và trên nền tảng kỹ thuật PCR. Chuỗi ADN mới được kéo dài bởi ADN polymerase khi có mặt của các dNTP và mỗi. Phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung ddNTP. Tùy theo ddNTP là gì mà phản ứng sẽ bị ngừng tại vị trí có ddNTP đưa vào. Hỗn hợp phản ứng thu được sẽ chứa tập hợp tất cả các đoạn ADN kích thước chênh lệch nhau 1 nucleotit.

Ưu điểm của phương pháp này là phát

hiện được tất cả các đột biến điểm, đột biến chèn/mất đoạn nhỏ, bất kể đột biến hiếm hay đột biến mới. Nhược điểm là thời gian dài; chi phí cao; số mẫu một lần xét nghiệm ít và phụ thuộc vào số mao quản trên máy giải trình tự.

#### 2.2.6. Kỹ thuật Strip Assay

Xét nghiệm xác định đột biến thalassemia sử dụng bộ sinh phẩm  $\alpha$  globin và  $\beta$  globin strip assay là phương pháp kết hợp của nhiều kỹ thuật bao gồm: Multiplex PCR, lai ngược (reverse hybridization). Kỹ thuật sử dụng thanh test strip có dính nhiều đầu dò để phát hiện đột biến và xác định tính đồng hợp/dị hợp tử của đột biến. Bộ xét nghiệm  $\alpha$  globin strip assay cho phép sàng lọc 21 đột biến  $\alpha$  thalassemia và bộ xét nghiệm  $\beta$  globin strip assay cho phép sàng lọc 22 đột biến  $\beta$  thalassemia phổ biến trong khu vực Đông Nam Á. Kỹ thuật này được Saiki và cộng sự mô tả lần đầu tiên vào năm 1989, sau đó được phát triển để phục vụ chẩn đoán các bệnh di truyền mang nhiều đột biến, phổ biến nhất là bệnh thalassemia và bệnh xơ nang (Cystic fibrosis).

Ưu điểm của phương pháp này dễ thực hiện, có thể cùng lúc phát hiện được nhiều đột biến. Thời gian ngắn (6-8 giờ). Lượng mẫu cần ít (10-50ng ADN). Phương tiện máy móc đơn giản. Phân tích kết quả đơn giản thông qua các băng vạch hiện màu trên thanh lai. Độ chính xác cao. Có thể phát hiện được đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử.

#### 2.2.7. PCR phát hiện các đột biến chưa biết

Có nhiều kỹ thuật để phát hiện đột biến  $\beta$ -thalassemia chưa được phát hiện. Đơn giản và hiệu quả nhất là điện di gradient biến tính

(DGGE) cho phép phân tách các đoạn ADN khác nhau chỉ với sự thay đổi một bazơ. Có một phương pháp khá hiệu quả để phát hiện đột biến điểm (heteroduplex analysis) được tiến hành như sau: khuếch đại ADN đối chứng và ADN mẫu → biến tính nhiệt ADN → giảm nhiệt từ từ để tạo phân tử lai → điện di không biến tính, nếu có đột biến các phân tử lai heteroduplex sẽ di chuyển chậm hơn. Ngoài ra còn các phương pháp khác như CMC (Mismatch Cleavage), SSCP (Single-Stranded Conformational Polymorphism) hoặc cắt protein cũng là kỹ thuật tốt để phát hiện đột biến chưa biết nhưng lại không được áp dụng cho các bệnh rối loạn hemoglobin<sup>2,3,7</sup>.

### 2.2.8. Real-time PCR

Phương pháp sử dụng đầu dò huỳnh quang và các thiết bị chuyên dụng để theo dõi lượng sản phẩm tạo thành sau mỗi chu kỳ PCR. Độ nhạy phản ứng PCR tăng lên hàng nghìn lần giúp phát hiện với lượng ADN cực kỳ thấp trong thời gian ngắn, đồng thời định lượng được sản phẩm tạo thành qua đó xác định được số phân tử ADN ban đầu. Có một vài công bố sử dụng hệ thống Lightcycler xác định nhanh chóng và chính xác kiểu gen nhiều đột biến trên gen  $\beta$ -globin.

### 2.2.9. Một số phương pháp khác phát hiện đột biến gen globin

Như trên đã trình bày các phương pháp phát hiện đột biến hiệu quả nhất đã và đang được áp dụng rộng rãi, với độ tin cậy cao và chi phí phải chăng. Tại thời điểm hiện tại có nhiều kỹ thuật mới chưa được áp dụng rộng rãi hoặc đang trong giai đoạn nghiên cứu và hoàn thiện. Tất cả những phương pháp mới đều phát triển trên cơ sở phân tích sản phẩm

gen được khuếch đại bằng PCR.

**Phương pháp DHPLC** (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography): là phương pháp mạnh để phát hiện đột biến điểm với khả năng tự động cao. Phương pháp có thể phân biệt được sai khác chỉ một nucleotit với độ nhạy cao. Độ nhạy trong phát hiện đột biến gen  $\beta$ -globin được xác định là 100% theo báo cáo của Colosimo và cs. năm 2002. DHPLC có tiềm năng ứng dụng trong phát hiện đột biến gen globin, điểm hạn chế là có rất ít kinh nghiệm về phương pháp này.

**Gen chip:** còn được gọi là ADN chip, biochip hay microarray là công cụ mạnh trong phân tích và chẩn đoán phân tử. Kỹ thuật dựa trên nguyên tắc lai hai sợi đơn ADN, giữa đầu dò (cố định sẵn trên microarray) và mẫu ADN (được đánh dấu huỳnh quang). Tiềm năng ứng dụng trong phát hiện gen, biểu hiện gen, lập bản đồ gen và phát hiện đột biến điểm. Vì khắc phục được khó khăn tối ưu hóa điều kiện lai cùng lúc nhiều đầu dò, cho nên genchip được ứng dụng để xác định cùng lúc nhiều đột biến điểm gây rối loạn tổng hợp globin. Trên cơ sở đó phát triển thành các kit thương mại như Nanochip<sup>R</sup> Molecular Workstation có thể phát hiện tám đột biến  $\beta$ -thalassemia phổ biến ở Địa Trung Hải.

**PCR một tế bào (Single-cell PCR):** gồm chẩn đoán tiền cấy ghép và phân tích tế bào thai nhi thu từ hệ tuần hoàn của mẹ. Trong một tế bào chỉ có khoảng 6.6 pg ADN đã gây nên một số khó khăn như: không khuếch đại được gen đích, alen drop-out (lỗi nhầm dị hợp là đồng hợp), dễ bị nhiễm. Để phát hiện được sản phẩm PCR không gắn huỳnh quang

có thể yêu cầu tới 70 chu kỳ, nhưng hoạt tính của Taq polymerase chỉ được 40 chu kỳ, muốn khắc phục khó khăn này phải sử dụng nested-PCR. Nếu sản phẩm PCR có đánh dấu huỳnh quang độ nhạy tăng lên 1.000 lần và không cần phải dùng nested-PCR. Real-time PCR là giải pháp tốt cho phân tích kiểu gen một tế bào, độ nhạy, tính chính xác, nhanh chóng và đơn giản là những ưu điểm vượt trội.

### III. KẾT LUẬN

Các kỹ thuật sinh học tử đã được áp dụng rộng rãi trong xác định đột biến gen globin thường quy có thể kể đến như: ARMS-PCR, GAP-PCR, lai ADN để xác định những đột biến phổ biến đã biết. Những đột biến gen hiếm gặp hoặc đột biến mới thì kỹ thuật giải trình tự gen xác định đột biến điểm và kỹ thuật MLPA xác định đột biến mất đoạn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đình Đoàn Long.** Cơ Sở Di Truyền Học Phân Tử và Tế Bào. Nhà xuất bản Đại Học Quốc Gia Hà Nội
2. **Chu Hoàng Mậu.** CƠ SỞ VÀ PHƯƠNG PHÁP SINH HỌC PHÂN TỬ. Nhà Xuất Bản
- Sư Phạm
3. **Molecular Diagnostic Challenges of the Thalassemias** - ScienceDirect. Accessed April 16, 2021.
4. **Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ.** Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge University Press; 2009.
5. **Cao A, Rosatelli MC, Monni G, Galanello R.** Screening for thalassemia: a model of success. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29(2):305-328, vi-vii. doi:10.1016/s0889-8545(01)00006-7
6. **Charles Ming-Lok Chan EP-TL.** Clinical Applications of Molecular Technologies in Hematology. J Med Diagn Methods. 2013;02(04). doi:10.4172/2168-9784.1000130
7. **Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobin Disorders (2013)** - English by Thalassaemia International Federation (TIF) - issuu. Accessed April 16, 2021.
8. **Nguyễn Khắc Hân Hoan.** LA\_NGHIÊN CỨU TẦM SOÁT VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH ALPHA VÀ BÊTA THALASSEMIA.

## DỰ PHÒNG BỆNH THALASSEMIA: PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC CHUYỂN PHÔI

Ngô Văn Nhật Minh<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Tâm<sup>1</sup>, Bạch Quốc Khánh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Thu Hà<sup>2</sup>, Đặng Tiến Trường<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Thalassemia là bệnh di truyền phổ biến nhất trên thế giới với hơn 7% dân số toàn cầu mang gen bệnh. Có hơn 200 quốc gia và vùng lãnh thổ chịu ảnh hưởng bởi căn bệnh này trong đó có Việt Nam. Tuy nhiên hiểu biết trong cộng đồng ở nước ta về căn bệnh này còn nhiều hạn chế do công tác truyền thông còn chưa được rộng khắp và thường xuyên; kết hợp với hạn chế về nguồn lực; những khó khăn trong thăm khám và điều trị tại vùng sâu, vùng xa cũng là những nơi có tần số người mang gen cao nhất... Do đó tỷ lệ người mang gen và bị bệnh ở nước ta rất cao. Cùng với những tiến bộ của Y tế, thalassemia trở thành một căn bệnh có thể chữa được, phòng được và tiến tới việc ngăn ngừa sinh ra những đứa trẻ bị bệnh. Trên thực tế, những chi phí trong phòng bệnh là nhỏ hơn và hiệu quả của nó là lớn hơn rất nhiều so với việc điều trị bệnh kéo dài trong suốt cuộc đời. Hiện nay, chẩn đoán trước sinh (PT - Prenatal Testing) và chẩn đoán trước chuyển phôi bệnh đơn gen (PGT-M - Preimplantation Genetic Testing for Monogenic disorder) được công nhận rộng rãi là những phương thức phòng bệnh hiệu quả nhất đối với thalassemia. Bài viết chia sẻ góc nhìn của các nhà di truyền lâm sàng

về các phương pháp này cũng như đưa ra các định hướng trong phòng bệnh thalassemia.

**Từ khóa:** Thalassemia, Chẩn đoán trước sinh, chẩn đoán trước chuyển phôi.

### I. MỞ ĐẦU

Thalassemia là một nhóm bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do giảm hoặc không tổng hợp chuỗi globin, thành phần tạo lên phân tử hemoglobin. Bệnh gồm 2 thể chủ yếu là  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia do tổn thương tương ứng gen  $\alpha$ -globin (HBA) và  $\beta$ -globin (HBB), dẫn tới thiếu hụt tổng hợp chuỗi  $\alpha$ -globin và  $\beta$ -globin của hồng cầu [14]. Hiện tượng này khiến đời sống của hồng cầu giảm xuống và gây nên triệu chứng thiếu máu ở nhiều mức độ khác nhau.

Đột biến của bệnh thalassemia cũng rất đa dạng và tạo nên nhiều kiểu hình phong phú từ nhẹ tới nặng [3]. Với sự phát triển mạnh mẽ của chuyên ngành sinh học phân tử, đột biến của bệnh thalassemia ngày càng được chẩn đoán dễ dàng, thuận lợi hơn trong công tác quản lý và phòng bệnh.

Điều trị thalassemia chủ yếu bằng truyền máu không triệt để. Phương pháp ghép tế bào gốc đồng loài là giải pháp triệt để nhưng phức tạp, đòi hỏi chi phí rất cao [1]. Hàng loạt các biện pháp được đưa ra nhằm hạn chế sự di truyền của căn bệnh này sang thế hệ sau bao gồm sàng lọc người mang đột biến, tư vấn trước hôn nhân, chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán trước chuyển phôi. Đối với các

<sup>1</sup>Học Viện Quân Y

<sup>2</sup>Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Tiến Trường

Email: truongdt@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 16/4/2021

cặp vợ chồng nguy cơ, chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán trước chuyển phôi là phương thức duy nhất có thể giúp họ sinh được những đứa trẻ khỏe mạnh.

## II. DỊCH TỄ HỌC VÀ DỊCH TỄ HỌC PHÂN TỬ

Thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường phổ biến nhất trên thế giới, là bệnh huyết sắc tố ảnh hưởng tới 71% số nước trên thế giới. Hàng năm có khoảng 330.000 trẻ sinh ra bị bệnh (trong đó 83% là hồng cầu hình liềm và 17% là bệnh thalassemia) [6, 20]. Bệnh có liên quan đến nguồn gốc dân tộc, phân bố khắp toàn cầu song có tính địa dư rõ rệt, thường gặp ở vùng Địa Trung Hải, khu vực Trung Đông và Đông Nam Á [3]. Thế giới có khoảng 7% dân mang tổn thương gen liên quan tới bệnh thalassemia. Hàng năm, có hơn 2,4% trẻ sinh ra mang những rối loạn về Hemoglobin [2].



**Hình 1. Phân bố bệnh thalassemia trên thế giới [21]**

Tại Việt Nam, theo thống kê của Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương khảo sát trên 53 dân tộc thuộc lãnh thổ Việt Nam, kết quả cho thấy tất cả 53 dân tộc đều có người mang gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố; với tỷ lệ giao động khác nhau tùy dân tộc, tỷ lệ thấp nhất ở dân tộc La Hủ (0.23%), cao

nhất là ở dân tộc Raglay (88,6%) [18]. Các dân tộc ở khu vực Bắc bộ và Bắc trung bộ có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$  thal và  $\beta^0$  thal cao, dân tộc sinh sống ở Tây Nguyên, Nam Trung Bộ và Bắc Bộ có tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$  thal và  $\beta^E$  cao, cụ thể như dân tộc Mường có tỷ lệ  $\alpha^0$  thal - 16,1%,  $\alpha^+$  thal - 6,6%,  $\beta^0$  thal - 5,7%,  $\beta^E$  - 17,9%; dân tộc Gia Rai có tỷ lệ  $\alpha^0$  thal - 0,2%,  $\alpha^+$  thal - 57,8%,  $\beta^0$  thal - 0%,  $\beta^E$  - 38,9%; dân tộc Khơ Me có tỷ lệ  $\alpha^0$  thal - 1,9%,  $\alpha^+$  thal - 18,1%,  $\beta^0$  thal - 0%,  $\beta^E$  - 29,7%. Dân tộc Kinh phân bố khắp tất cả các khu vực, các tỉnh/thành phố, phát hiện người mang gen của đủ các thể bệnh  $\alpha$ -thal và  $\beta$ -thal và  $\beta$ -thal/HbE, với tỷ lệ  $\alpha^0$ -thal - 3,5%,  $\alpha^+$ -thal - 3,3%,  $\beta^0$  thal - 0,7%,  $\beta^E$  - 2,6%.

Các kiểu đột biến gen globin của Việt Nam giống các nước lân cận trong khu vực. Các đột biến gen alpha globin gồm SEA, 3.7, 4.2, HbCs, THAI, HbQs, C2delT; các đột biến gen Beta globin gồm Cd26 (HbE), Cd17, Cd41/42, Cd95, Cd71/72, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654, -28, -88, -90. Tỷ lệ mang các kiểu đột biến khác nhau giữa các dân tộc, các địa phương.

## III. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH THALASSEMIA

### 3.1. Chẩn đoán trước sinh có xâm lấn

Các phương pháp chẩn đoán trước sinh có xâm lấn cho bệnh nhân bị bệnh Thalassemia là các phương pháp xác định kiểu gen của các mẫu sinh học của thai nhi bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Các mẫu sinh học của thai nhi có thể gồm dịch ối, gai nhau, mẫu máu cuống rốn. Các mẫu sinh học này được thu thập thông qua các phương pháp xâm lấn như chọc ối, sinh thiết gai nhau, lấy máu cuống rốn. Sinh thiết gai rau được thực hiện bằng cách lấy mẫu bánh nhau từ tử cung

bằng catheter (một ống dài) hay một kim chọc qua đường bụng hay đường âm đạo của thai phụ dưới hướng dẫn của siêu âm. Chọc hút dịch ối được thực hiện bằng cách dùng một kim rất nhỏ xuyên qua thành bụng vào buồng tử cung dưới hướng dẫn của siêu âm và hút một lượng nhỏ nước ối cần thiết đủ phục vụ chẩn đoán. Chọc hút máu dây rốn dưới sự hướng dẫn của siêu âm, một đầu kim tiêm được đưa qua thành bụng của thai phụ vào buồng tử cung, vào mạch máu trong dây rốn, khoảng 1cm từ vị trí bánh nhau để thu máu dây rốn. Các phương pháp trên dựa trên lượng lớn DNA thu được từ thai nhi nên độ chính xác cao, được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán trước sinh.

Phương pháp chẩn đoán trước sinh xâm lấn có độ chính xác cao nhưng cần lưu ý tình trạng nhiễm máu mẹ trong quá trình thu mẫu. Kim thu mẫu phải xuyên qua hàng rào rau thai và dây rốn, có khả năng lẫn với máu mẹ, có thể gây chẩn đoán không chính xác. Hiện tượng này có thể dẫn tới việc thai nhi không mang tổn thương gen nhưng cho kết quả dị hợp tử do bị nhiễm mẫu của mẹ. Để kiểm soát tình trạng này, cần tiến hành các biện pháp kiểm soát nhiễm ở tất cả các giai đoạn của quá trình chẩn đoán như giai đoạn thu mẫu, giai đoạn chẩn đoán. Ở giai đoạn thu mẫu, khi chọc hút dịch ối, cần loại bỏ 1-2ml dịch đầu tiên nhằm giảm nguy cơ nhiễm mẫu từ mẹ. Giai đoạn phân tích mẫu, có thể tiến hành nuôi cấy dịch ối trong dung dịch chuyên dụng trong vòng từ 5-10 ngày để không cho tế bào máu của mẹ phát triển hoặc sử dụng STR linkage của gia đình để theo dõi mẫu thu được có bị nhiễm hay không. Đối với mẫu sinh thiết gai rau, có thể nguy

cơ nhiễm máu mẹ cao hơn (<5%), vì rất khó loại bỏ triệt để tế bào của mẹ khỏi các tế bào của thai nhi. Mặt khác, nuôi cấy mẫu gai rau sinh thiết đều làm tăng nguy cơ nhiễm tế bào máu mẹ vì cả tế bào mẹ và thai nhi đều là một phần của cùng một mẫu mô [10, 15]. Về mặt thời gian, các phương pháp xâm lấn trên đều được tiến hành muộn: phân tích gai nhau được tiến hành từ tuần thứ 11-14; phân tích dịch ối được tiến hành từ tuần thứ 16-20; phân tích máu dây rốn được tiến hành ngoài 18 tuần. Bên cạnh đó, phương pháp xâm lấn có nguy cơ sảy thai (0,05-2%), rò ối, nhiễm khuẩn ối, lây truyền các bệnh truyền nhiễm cho thai (HIV, Viêm gan B,C,D...), có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới thai nhi ở những sản phụ bất đồng nhóm máu Rh với thai... Do đó các sản phụ cần được tư vấn đầy đủ về khả năng gây sảy thai của thủ thuật trước khi họ quyết định tham gia. Trường hợp thai bị bệnh, thai phụ phải đứng trước nguy cơ đình chỉ thai nghén; đặc biệt khi tuổi thai đã lớn. Như vậy, việc can thiệp thai kỳ gây ra nhiều ảnh hưởng đến sức khỏe và tâm lý của sản phụ.

### **3.2. Chẩn đoán trước sinh không xâm lấn**

Chẩn đoán trước sinh không xâm lấn (non-invasive prenatal testing - NIPT) dựa trên việc phân tích DNA thai nhi tự do (cell free fetal DNA - cffDNA) trong huyết tương của mẹ, nguồn gốc từ lá nuôi phôi (trophoblasts). CffDNA có thể phát hiện sớm nhất ở tuần thứ 7 của thai kỳ, lượng cffDNA tăng theo thai kỳ. Kích thước trung bình cffDNA < 300bp, nhỏ hơn rất nhiều so với các mảnh DNA tự do của mẹ [5].

Sử dụng NIPT đã được áp dụng phổ biến trong sàng lọc trước sinh lệch bội nhiễm sắc. Bên cạnh đó, thế giới đã có nhiều tiến bộ đạt được trong việc phát triển NIPT cho bệnh di truyền đơn gen [6, 7]. Theo một số nghiên cứu, Thalassemia là một bệnh điển hình trong việc áp dụng hướng tiếp cận này. NIPT là công cụ mạnh mẽ để làm rõ tình trạng đột biến của thai nhi ngay cả trong quần thể có mức độ đa dạng di truyền thấp, nơi bố mẹ có chung một đột biến. Chi phí giải trình tự giảm thấp trong thời gian gần giúp NIPT trở thành một lựa chọn hợp lý trong chăm sóc trước khi sinh. Ngoài ra, sự xuất hiện của cfDNA từ rất sớm trong thai kỳ, nên phương pháp này bệnh lý di truyền đơn gen có thể tiến hành sớm hơn, giúp việc can thiệp thai kỳ sẽ ít tai biến, biến chứng hơn.

Tuy nhiên, phương pháp cũng đứng trước những thách thức liên quan đến sự cần thiết phải nhắm mục tiêu vào đột biến phôi thai có nồng độ thấp, chỉ khác nhau một hoặc vài nucleotide từ nền tảng trình tự DNA của mẹ trong huyết tương. So với chẩn đoán trước sinh xâm lấn, phương pháp này đạt độ chính xác 99,1% (95,1-100%) [4]. Mặc dù có độ chính xác cao, nhưng NIPT chỉ nên coi là một xét nghiệm sàng lọc, vì vẫn có thể xảy ra kết quả âm tính giả. Vì vậy, phương pháp tiếp cận này chưa thể triển khai rộng rãi trên thế giới.

#### IV. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC LÀM TỔ CÁC BỆNH LÝ ĐƠN GEN

Chẩn đoán trước sinh được thực hiện sớm nhất vào tuần thứ 11 của thai kỳ, là một thủ

thuật xâm lấn. Hơn nữa, người phụ nữ phải đình chỉ thai nghén nếu nhận được kết quả thai nhi bị bệnh. Chẩn đoán trước làm tổ bệnh đơn gen (PGT-M) có ưu điểm vượt trội hơn so với chẩn đoán trước sinh khi cho phép các cặp vợ chồng mang gen bệnh có cơ hội lựa chọn phôi không mang gen bệnh hoặc không bị bệnh để mang thai và sinh em bé không bị bệnh.

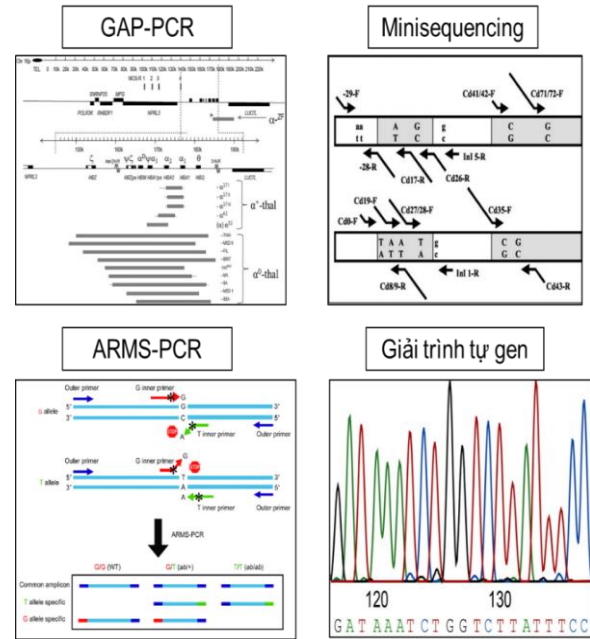
PGT-M là sự kết hợp phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm (In vitro fertilization - IVF) và kỹ thuật sinh học phân tử để tránh sinh con bị bệnh. Thông qua IVF, các gia đình sẽ thu nhận được nhiều phôi; thông qua chẩn đoán phân tử, phôi khỏe mạnh sẽ được xác định để chuyển vào tử cung của người mẹ. PGT-M bao gồm 2 phương pháp chẩn đoán là chẩn đoán trực tiếp và chẩn đoán gián tiếp. Hiện nay, theo khuyến cáo của Hiệp hội Sinh sản và Phôi thai Châu Âu (ESHRE) năm 2020, PGT-M cần phải được sử dụng đồng thời 2 phương pháp này.

##### 4.1. Phương pháp chẩn đoán trực tiếp trong PGT-M

Có nhiều phương pháp chẩn đoán trực tiếp bệnh thalassemia tùy thuộc vào dạng đột biến. Các kỹ thuật cũng tăng độ chính xác và khả năng phát hiện đột biến thông qua việc sử dụng từ các phương pháp PCR thông thường cho tới giải trình tự gen. Đồng thời do vật liệu di truyền dùng để chẩn đoán ít, chỉ từ vài tế bào phôi do đó kỹ thuật WGA - Whole genome amplification được áp dụng để khuếch đại toàn bộ hệ gen, qua đó đảm bảo vật liệu di truyền phục vụ chẩn đoán.



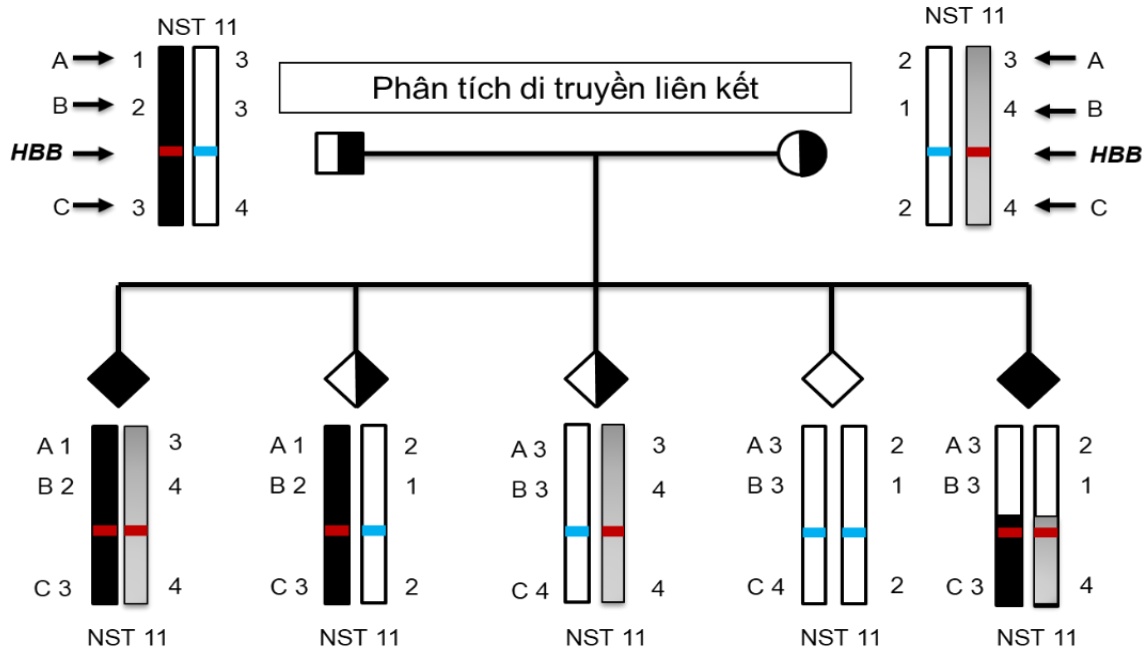
Trong hàng chục năm trở lại đây, phương pháp chẩn đoán trực tiếp đã được áp dụng rộng rãi và không ngừng nâng cao độ chính xác. Ưu điểm của phương pháp là xác định được trực tiếp đột biến quan tâm hoặc có thể phát hiện được những loại đột biến mới [12]. Tuy nhiên do số lượng đột biến thalassemia quá phức tạp, nên khi áp dụng vào thực tế chẩn đoán lại khó khăn do phải thiết kế cho nhiều đột biến khác nhau, đặc biệt đối với các bệnh nhân có các đột biến hiếm gặp. Mặt khác trong chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi, lượng DNA đầu vào là rất ít, rất khó kiểm soát ngoại nhiễm; đồng thời có tỷ lệ mất alen (ADO) rất lớn, lên tới 25%, có thể dẫn tới tình trạng âm tính giả [13]. Thực tế, tỷ lệ chẩn đoán sai nếu chỉ dùng đơn độc phương pháp trực tiếp là từ 1-3% và con số này có lẽ còn cao hơn do hạn chế về báo cáo từ các trung tâm IVF [5]. Ở Việt Nam, trong một số năm trở lại đây đã áp dụng một kỹ thuật trực tiếp như minisequencing và StripAssay trong xét nghiệm di truyền trước chuyển phôi. Tuy nhiên, cả 2 kỹ thuật này đều xác định trực tiếp các tổn thương gen mà không kiểm soát được hiện tượng ADO và ngoại nhiễm nên kết quả chưa thể tin cậy hoàn toàn [11, 16]. Do vậy, phương pháp phân tích gián tiếp hay phân tích di truyền liên kết được đề xuất và mang tính chất bắt buộc, và thậm chí khuyến cáo này đã tồn tại được hàng chục năm [5].



**Hình 2. Một số phương pháp chẩn đoán trực tiếp trong PGT-M thalassemia**

#### 4.2. Phương pháp chẩn đoán gián tiếp

Kỹ thuật gián tiếp hay kỹ thuật phân tích di truyền liên kết là một kỹ thuật sử dụng các chỉ thị phân tử để xác định gián tiếp các haplotype mang đột biến và theo dõi sự di truyền của chúng cho các thế hệ sau. Các chỉ thị này có thể là các trình tự lặp ngắn – STR hoặc đa hình đơn -SNP. Trong đó các STR được sử dụng rộng rãi hơn do mang tính bảo thủ cao và dễ dàng phân tích phục vụ chẩn đoán. Mỗi chỉ thị có vai trò như một vệ tinh quan sát và đại diện cho sự di truyền của đột biến. Do vậy chúng có thể kiểm soát được hiện tượng ngoại nhiễm và ADO. Đồng thời số chỉ thị càng nhiều thì độ chính xác của phân tích di truyền liên kết nói riêng và PGT-M nói chung sẽ càng cao.



**Hình 3. Phân tích di truyền liên kết trong PGT-M**

Trong suốt 2 thập kỉ qua, phương pháp PGT-M kết hợp giữa phương pháp chẩn đoán trực tiếp và gián tiếp vẫn là phương thức phổ biến và hiệu quả nhất [7]. Mặc dù vậy phương pháp vẫn tồn tại nhược điểm đó là thời gian thiết lập quy trình cho 1 gia đình kéo dài do phải sàng lọc các STR phù hợp cho từng gia đình. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu xây dựng bộ chỉ thị STR phục vụ PGT-M thalassemia [8, 9, 22]. Tuy nhiên bộ chỉ thị STR lại có tính chủng tộc, do đó để áp dụng vào quần thể người Việt Nam thì cần phải khảo sát được một bộ chỉ thị riêng. Và một bước tiến lớn trong PGT-M thalassemia, Đặng Tiến Trường và cộng sự (2019) đã xây dựng thành công bộ chỉ thị gồm 15 STR phục vụ PGT-M  $\beta$ -thalassemia cho quần thể người Việt Nam và tới nay đã có 5 trẻ khỏe mạnh được sinh ra cũng như nhiều trường hợp khác đang thực hiện phương pháp này [19].

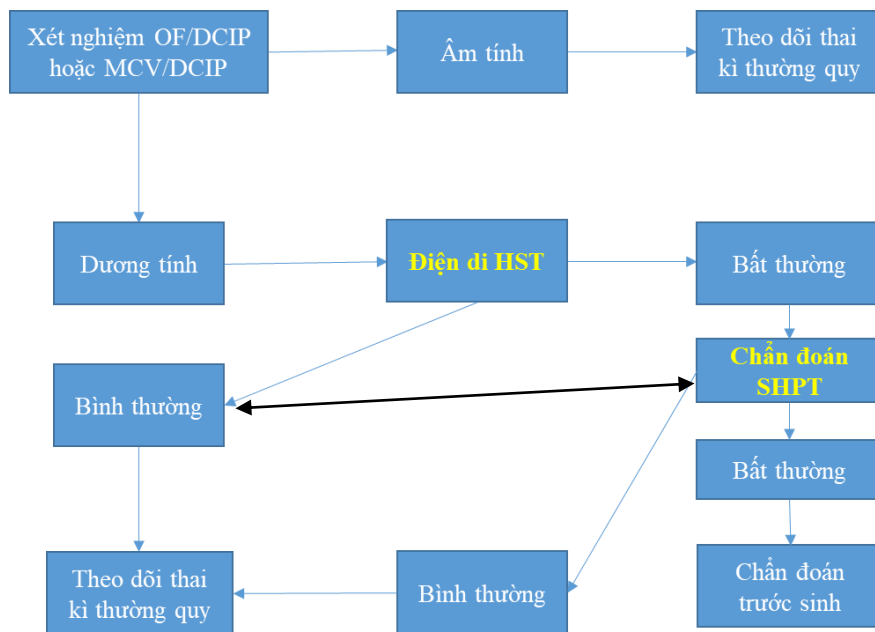
Hiện nay một số kĩ thuật mới đã được phát triển như SNP-array hay giải trình tự gen thế hệ mới đem lại độ chính xác cao và có khả năng rút ngắn thời gian thực hiện kĩ thuật [7]. Ở Việt Nam, Đào Mai Anh và cộng sự (2020) cũng đã thực hiện PGT-M và PGT-A cùng lúc trên hệ thống giải trình tự gen thế hệ mới thông qua các SNPs. Tuy nhiên những phương pháp này còn gặp một trở ngại rất lớn là yêu cầu quá cao về cơ sở vật chất để phục vụ phân tích, do vậy chỉ mới bước đầu được thực hiện ở một số cơ sở trên thế giới với tính áp dụng vào thực tế chưa cao.

Bên cạnh đó, đối với những cặp vợ chồng đã sinh ra những người con bị bệnh muốn tiến hành ghép tủy xương lấy từ người con khỏe mạnh mà họ dự kiến muốn sinh ra, thì kĩ thuật PGT-M kết hợp với PGT-HLA (PGT xác định yếu tố hòa hợp gen HLA) sẽ giúp các cặp vợ chồng có cơ hội thực hiện mong muốn này [17].

**V. PHÒNG NGỪA BỆNH THALASSEMIA**

Bệnh thalassemia là gánh nặng cả về vật chất và tinh thần đối với người bệnh và người thân của họ. Do vậy việc phòng ngừa và quản lý căn bệnh này là hết sức quan trọng. Đã có nhiều quốc gia trên thế giới triển khai hoàn chỉnh hệ thống phòng ngừa

căn bệnh này, bắt đầu từ việc nâng cao ý thức cộng đồng, giáo dục sức khỏe, sàng lọc người mang gen bệnh, tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh và thậm chí là khuyến khích đình chỉ thai kì đối với các trường hợp xác định thai nhi mắc thể nặng.

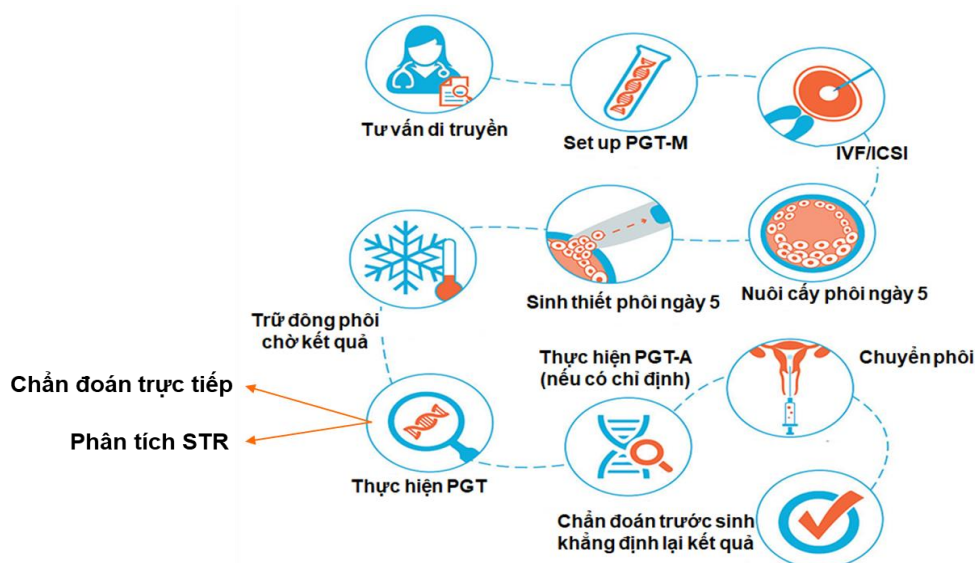


**Hình 4. Chiến lược sàng lọc trước sinh cho các cặp vợ chồng nguy cơ**

Cách sàng lọc đơn giản và hiệu quả nhất người mang gen bệnh đó chính là xét nghiệm công thức máu để phát hiện ra các trường hợp có  $MCV < 85$  fl và  $MCH < 28$  pg. Tuy nhiên với những nơi không có điều kiện thuận lợi về mặt trang thiết bị phục vụ đánh giá công thức máu, có thể thay thế sàng lọc bằng cách sử dụng xét nghiệm sức bền hồng cầu (OF test) và xét nghiệm sàng lọc huyết sắc tố E (DCIP test). Các cá thể nghi ngờ sẽ được tiếp tục thực hiện điện di huyết sắc tố và chẩn đoán sinh học phân tử nhằm xác định bệnh thalassemia cho các cá nhân. Các cặp vợ chồng có cả 2 cá thể đều dương tính

trong quá trình sàng lọc sẽ được gọi là cặp vợ chồng nguy cơ. Họ sẽ cần phải được tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh nếu đang trong thai kì (Hình 4).

Bên cạnh đó, các cặp đôi nguy cơ có nhu cầu muốn được sinh ra những người con khỏe mạnh có thể tìm đến phương pháp IVF/PGT-M. Đây là phương pháp triệt để nhất trong phòng bệnh thalassemia. Mặc dù chi phí cho IVF/PGT-M không hề nhỏ, tuy nhiên phương pháp này đảm bảo cho cả sức khỏe của thai nhi cũng như sức khỏe của người mẹ khi có thể tránh được nguy cơ đình chỉ thai kì.



Hình 5. Quy trình IVF/PGT-M cho các cặp vợ chồng nguy cơ

## V. KẾT LUẬN

Cuộc chiến chống lại căn bệnh có từ xa xưa - Thalassemia vẫn luôn là cuộc chiến cam go và dai dẳng. Mặc dù được sự quan tâm rất lớn từ hệ thống y tế, tuy nhiên số lượng người mang gen trong cộng đồng vẫn rất lớn và tạo nên gánh nặng y tế không hề nhỏ. Với điều kiện còn hạn chế như ở Việt Nam, bệnh thalassemia chưa có phương pháp điều trị hiệu quả, do vậy việc phòng và quản lý bệnh là vô cùng quan trọng. Các biện pháp bắt đầu từ những nội dung thiết thực với người dân nhất như phổ biến kiến thức, sàng lọc người mang gen cho tới những phương pháp chuyên sâu như chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán trước chuyển phôi. Trên chặng đường thanh toán căn bệnh thalassemia, cũng cần nhiều hơn những nghiên cứu công phu, những bài viết có tính đóng góp nhằm đem lại chất lượng phòng và chữa bệnh cao nhất cho người dân. Hi vọng trong một ngày không xa, mọi người dân sẽ đều mang trong mình kiến thức về căn bệnh này; những đứa trẻ sinh ra sẽ không phải chịu những thiệt thòi về thể chất và tinh thần do căn bệnh này

gây ra; và những người mang bệnh có thể được điều trị khỏi nhờ những tiến bộ không ngừng của Y học hiện đại.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Edward J Benz Jr và Emanuele %J UpToDate Angelucci, Waltham, MA. Accessed Dec (2018), "Management and prognosis of the thalassemias". 18.
2. Antonio Cao và Yuet Wai %J Cold Spring Harbor perspectives in medicine Kan (2013), "The prevention of thalassemia". 3(2), tr. a011775.
3. Maria-Domenica Cappellini, Alan Cohen và cs. (2014), Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), Thalassemia International Federation Nicosia, Cyprus.
4. C. Chen, R. Li và cs. (2021), "Noninvasive prenatal testing of alpha-thalassemia and beta-thalassemia through population-based parental haplotyping", Genome Med. 13(1), tr. 18.
5. ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Filipa Carvalho và cs. (2020), "ESHRE PGT Consortium good practice

- recommendations for the organisation of PGT". 2020(3), tr. hoaa021.
6. **Fatima Dahmani, Souad Benkirane và cs. (2017)**, "Epidemiological profile of hemoglobinopathies: a cross-sectional and descriptive index case study". 27, tr. 150-150.
  7. **Martine De Rycke và Veerle %J Genes Berckmoes (2020)**, "Preimplantation Genetic Testing for monogenic disorders". 11(8), tr. 871.
  8. **Aspasia Destouni, George Christopoulos và cs. (2012)**, "Microsatellite markers within the  $\alpha$ -globin gene cluster for robust preimplantation genetic diagnosis of severe  $\alpha$ -thalassemia syndromes in Mediterranean populations". 36(3), tr. 253-264.
  9. **Li Fan, Aiping Qin và cs. (2017)**, "Genetic diagnosis of beta-thalassemia preimplantation using short tandem repeats in human cryopreserved blastocysts", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY. 10(7), tr. 7586-7595.
  10. **R. M. Frederickson, H. S. Wang và L. C. Surh (1999)**, "Some caveats in PCR-based prenatal diagnosis on direct amniotic fluid versus cultured amniocytes", Prenat Diagn. 19(2), tr. 113-7.
  11. **Ngô Trường Giang (2016)**, "Nghiên cứu xây dựng quy trình phát hiện đột biến gen gây bệnh  $\alpha$ -thalassemia trước chuyển phôi bằng phương pháp minisequencing", Luận văn thạc sĩ Y học.
  12. **Belinda Giardine, Joseph Borg và cs. (2014)**, "Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations". 42(D1), tr. D1063-D1069.
  13. **G. L. Harton, M. De Rycke và cs. (2011)**, "ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD", Hum Reprod. 26(1), tr. 33-40.
  14. **Douglas R Higgs, James Douglas Engel và George Stamatoyannopoulos (2012)**, "Thalassaemia", The lancet. 379(9813), tr. 373-383.
  15. **I. Schrijver, S. C. Cherny và J. L. Zehnder (2007)**, "Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories", J Mol Diagn. 9(3), tr. 394-400.
  16. **Nguyễn Đình Tảo, Trần Văn Khoa và Quãn Hoàng Lâm (2018)**, "Nghiên cứu xây dựng quy trình chẩn đoán một số bệnh di truyền trước chuyển phôi để sàng lọc phôi thụ tinh trong ống nghiệm".
  17. **Kasorn Tiewisiri, Somjate Manipalviratn và cs. (2020)**, "The First Asian, Single-Center Experience of Blastocyst Preimplantation Genetic Diagnosis with HLA Matching in Thailand for the Prevention of Thalassemia and Subsequent Curative Hematopoietic Stem Cell Transplantation of Twelve Affected Siblings". 2020.
  18. **Nguyễn Anh Trí và Bạch Quốc Khánh (2020)**, "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố tại Việt Nam".
  19. **Dang Tien Truong, Ngo Van Nhat Minh và cs. (2019)**, "Short Tandem Repeats Used in Preimplantation Genetic Testing of B-Thalassemia: Genetic Polymorphisms For 15 Linked Loci in the Vietnamese Population". 7(24), tr. 4383.
  20. **D. J. Weatherall (2010)**, "Thalassemia as a global health problem: recent progress toward its control in the developing countries", Ann N Y Acad Sci. 1202, tr. 17-23.
  21. **David J Weatherall và John B Clegg (2008)**, The thalassaemia syndromes, John Wiley & Sons.
  22. **Christine Yap, AS Tan và cs. (2009)**, "First successful preimplantation genetic diagnosis in Singapore—avoidance of beta-thalassaemia major", Ann Acad Med Singapore. 38(8), tr. 720-3.

## MỘT SỐ KINH NGHIỆM TRIỂN KHAI SÀNG LỌC BỆNH TAN MÁU BẨM SINH/ HUYẾT SẮC TỔ CHO HỌC SINH THÀNH PHỐ HÀ NỘI, 2016-2020

Tạ Quang Huy\*, Nguyễn Thị Thu Hà\*\*, Ngô Mạnh Quân\*\*,  
Vũ Hải Toàn\*\*, Vũ Thị Hương\*\*, Vũ Đức Lương\*\*,  
Đỗ Xuân Hưng\*\*, Nguyễn Hữu Chiến\*\*, Bạch Quốc Khánh\*\*

### TÓM TẮT

Chi cục Dân số - Kế hoạch hóa gia đình Hà Nội phối hợp với Viện Huyết học – Truyền máu TW đã thực hiện thành công chương trình sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh cho học sinh tại 5 huyện ngoại thành Hà Nội trong 5 năm, 2016-2020. Trong số 24.011 học sinh tham gia xét nghiệm sàng lọc, tỷ lệ rất cao (18%) được phát hiện các bất thường xét nghiệm, hầu hết có liên quan tới tình trạng có thiếu máu hoặc mang gen, nghi ngờ mang gen thalassemia. Tỷ lệ nghi ngờ mang gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố là 10,6%, trong đó chủ yếu là mang gen alpha thalassemia (7,97%). Điều này cho thấy, tính cấp thiết phải mở rộng chương trình cho số lượng lớn hơn ở đối tượng tiền hôn nhân để quản lý nguồn gen, nhằm giảm dân và tiến tới không để sinh ra trẻ bị bệnh thalassemia thể nặng trên địa bàn thành phố.

### SUMMARY

#### THE EXPERIENCE IN IMPLEMENTATION OF THALASSEMIA SCREENING PROGRAM FOR STUDENTS IN HANOI, 2016 - 2020

The Hanoi Department of Population and Family Planning in collaboration with the

\*Chi cục Dân số-KHHGD Hà Nội

\*\*Viện Huyết học - Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 15/4/2021

National Institute of Hematology and Blood Transfusion has successfully implemented thalassemia and hemoglobinopathy screening program for pupils in 5 suburban districts of Hanoi from 2016-2020. Of the 24,011 students participating in the screening program, 18% were found to have test abnormalities, most of which were related to the status of anemia or a genetic, suspected thalassemia gene. The rate of suspicion of carrying thalassemia gene / hemoglobinopathy was 10.6%, of which mainly carrying alpha thalassemia gene (7.97%). This shows that the urgent need to expand the program for a larger number of premarital people to manage the genetic resources, in order to gradually reduce the number of children borned with severe thalassemia in the city.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tan máu bẩm sinh (thalassemia) là bệnh lý di truyền phổ biến nhất trên thế giới, với ước tính 7 % dân số thế giới mang gen và bị ảnh hưởng bởi bệnh lý này [1].

Với đặc trưng là bệnh di truyền gen lặn-con bị bệnh khi nhận được cả gen bệnh của bố và của mẹ, nên có nhiều chiến lược và cấp độ phòng bệnh cơ bản: (1) sàng lọc, chẩn đoán trước sinh dành cho những cặp vợ chồng có nguy cơ mang gen, từ đó xác định thai có thể bình thường, mang gen hay bị bệnh, và có thể phải chấm dứt thai kỳ nếu thai bị bệnh thể nặng; (2) sàng lọc trước kết hôn, dành cho những cặp đôi chuẩn bị kết

hôn và (3) sàng lọc tiền hôn nhân đối với thanh thiếu niên. Cách thứ 3 là biện pháp phòng bệnh chủ động và hiệu quả nhất, tránh được tình trạng hủy hôn, đình chỉ thai trong tương lai. Việc phát hiện, quản lý người mang gen hay nguồn gen, là biện pháp cơ bản trong các chiến lược tầm soát gen bệnh, nhằm ngăn chặn việc sinh ra những trẻ bị bệnh thể nặng, cần phải can thiệp, điều trị suốt đời.

Theo Liên đoàn thalassemia thế giới, nhiều nước trên thế giới đã thành công khi xây dựng và triển khai chương trình phòng và kiểm soát bệnh thalassemia bằng những chiến lược nói trên, nhất là việc sàng lọc người mang gen cho đối tượng trước kết hôn (prematerial screening), hay học sinh trung học phổ thông, trung học cơ sở.

Hà Nội là đô thị đặc biệt, có địa bàn đa dạng với 30 quận huyện, trong đó nhiều huyện có địa bàn miền núi, nhiều huyện có bà con dân tộc thiểu số sinh sống... Theo ước tính của Viện Huyết học- Truyền máu TW và một số cuộc khảo sát nhỏ tại địa bàn một số quận nội thành Hà Nội, tỷ lệ người dân mang gen bệnh khá cao, khoảng 10%. Chưa kể một số huyện, có khu vực vùng núi, khu vực có người dân tộc thiểu số sinh sống, tỷ lệ có thể cao hơn. Đây thực sự là vấn đề lớn đe dọa chất lượng dân số Thủ đô do chưa có chương trình phòng bệnh tan máu bẩm sinh được thực hiện trên địa bàn Hà Nội.

Năm 2016, UNND Thành phố phê duyệt Đề án Tầm soát, phát hiện sớm một số tật, bệnh bẩm sinh thông qua sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh của thành phố Hà Nội giai đoạn 2016 – 2020. Sở Y tế thành phố Hà Nội, Chi cục Dân số - Kế hoạch hoá gia đình đã phối hợp với Viện Huyết học – Truyền máu TW triển khai Chương trình can thiệp giảm tỷ lệ tan máu bẩm sinh (Thalassemia)

trên Thành phố Hà Nội. Để đảm bảo hiệu quả tốt, Chương trình hướng tới nhóm đối tượng tiền hôn nhân, có thể thực hiện thu thập mẫu và quản lý nguồn gen thuận lợi, dựa trên mạng lưới y tế và dân số của Thành phố, đó là học sinh trung học phổ thông (THPT), trung học cơ sở (THCS) tại các huyện ngoại thành.

#### **Mục tiêu của Chương trình:**

1. *Nâng cao nhận thức cộng đồng, đặc biệt là học sinh tại khu vực các huyện ngoại thành về bệnh tan máu bẩm sinh.*

2. *Sàng lọc phát hiện bệnh và nguy cơ mang gen bệnh tan máu bẩm sinh cho các đối tượng từ 12 đến 18 tuổi tại 5 huyện để có biện pháp can thiệp kịp thời, hiệu quả.*

## **II. NỘI DUNG CÔNG VIỆC ĐÃ TRIỂN KHAI TRONG 5 NĂM**

**1. Xây dựng kế hoạch:** Sau khi đề án được UBND Thành phố phê duyệt với sự phối hợp, thống nhất giữa Chi cục DS KHHGD Hà Nội và các chuyên gia của Viện Huyết học- Truyền máu TW, Kế hoạch được xây dựng và kinh phí được phân bổ theo từng năm, từ 2016-2020.

#### **2. Triển khai chương trình:**

Chi cục DSKHHGD tổ chức Hội thảo triển khai hoạt động khám và xét nghiệm sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh tại Chi cục DSKHHGD Hà Nội và tại địa bàn triển khai hoạt động của thành phố.

Triển khai công tác truyền thông: Tuyên truyền trên các phương tiện thông tin đại chúng, tuyên truyền trên hệ thống truyền thanh thôn, xã, đài phát thanh, truyền hình Thành phố, quận/ huyện; xây dựng, sản xuất các tài liệu tuyên truyền về can thiệp giảm thiểu bệnh tan máu bẩm sinh.

Tổ chức hơn 40 lớp Tập huấn, bồi dưỡng về tuyên truyền, giáo dục sức khỏe gắn với

bệnh thalassemia cho cán bộ y tế, dân số, đoàn thể về kỹ năng truyền thông, kiến thức và kỹ năng thực hiện các hoạt động cho chủ nhiệm câu lạc bộ.

Tổ chức 100 cuộc truyền thông nâng cao nhận thức cộng đồng, đặc biệt là các cặp vợ chồng, phụ nữ có thai, nam, nữ trong độ tuổi kết hôn.

Tổ chức hơn 120 cuộc truyền thông cho học sinh các trường THCS, THPT về bệnh tan máu bẩm sinh, lợi ích của việc xét nghiệm, sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh.

Tổ chức các hoạt động truyền thông, tư vấn trực tiếp tại cộng đồng nhằm nâng cao nhận thức cộng đồng, đặc biệt là các cặp vợ chồng, phụ nữ có thai; nam, nữ trong độ tuổi kết hôn, học sinh tại vùng miền núi về bệnh tan máu bẩm sinh.

Lồng ghép nội dung phòng tránh bệnh Thalassemia vào hoạt động của các câu lạc bộ tiền hôn nhân tại các xã, các trường, các buổi truyền thông, các hoạt động sinh hoạt cộng đồng.

Công tác lấy mẫu xét nghiệm được triển khai ở học sinh các trường THPT, THCS tại 5 huyện ngoại thành, vùng dân tộc, miền núi về bệnh thalassemia.

### 3. Triển khai lấy mẫu: tư vấn, lấy mẫu xét nghiệm

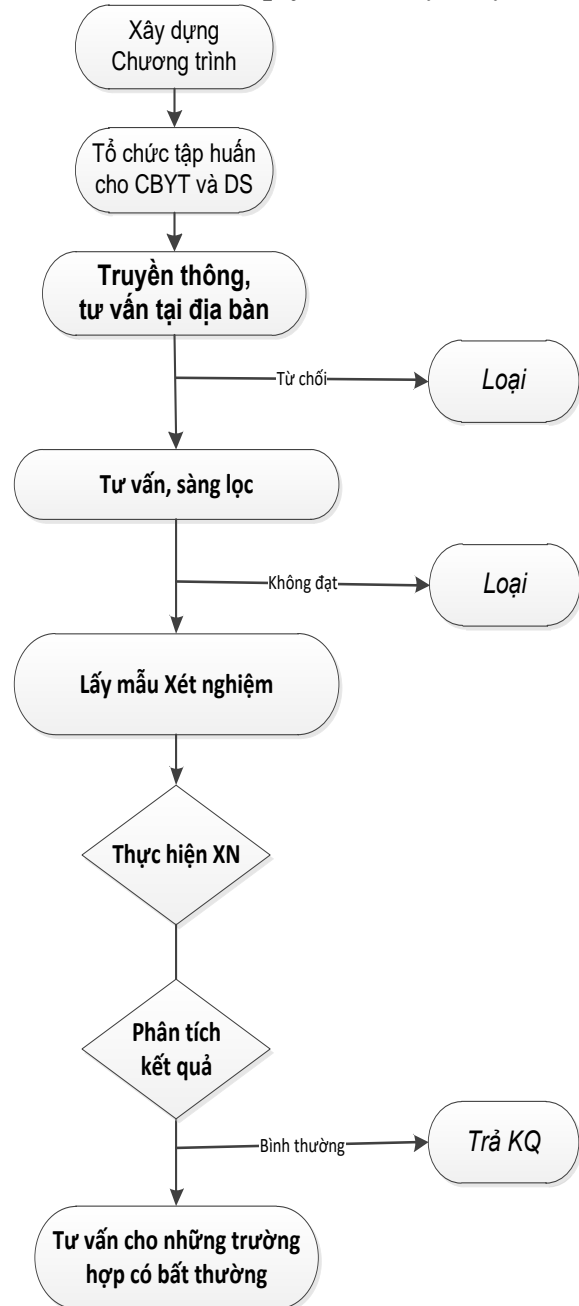
Triển khai qua Trung tâm y tế 5 huyện Ba Vì, Thạch Thất, Quốc Oai, Chương Mỹ, Mỹ Đức: phối hợp với các trường tổ chức tư vấn, phát tài liệu, gửi phiếu đăng ký tự nguyện tham gia xét nghiệm sàng lọc (gửi cho phụ huynh học sinh để lấy ý kiến đồng ý).

Tổ chức khám, lấy mẫu máu và xét nghiệm sàng lọc phát hiện bệnh tan máu bẩm sinh cho 24.011 học sinh các trường.

Tổng hợp, nhận định kết quả của từng học sinh, trả kết quả, tư vấn cho phụ huynh và học sinh của từng trường.

Đánh giá kết quả từng năm và triển khai cho năm tiếp theo.

### 4. Sơ đồ mô tả quy trình thực hiện



### 5 Các xét nghiệm, chỉ số và tiêu chuẩn đánh giá kết quả

#### 5.1 Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

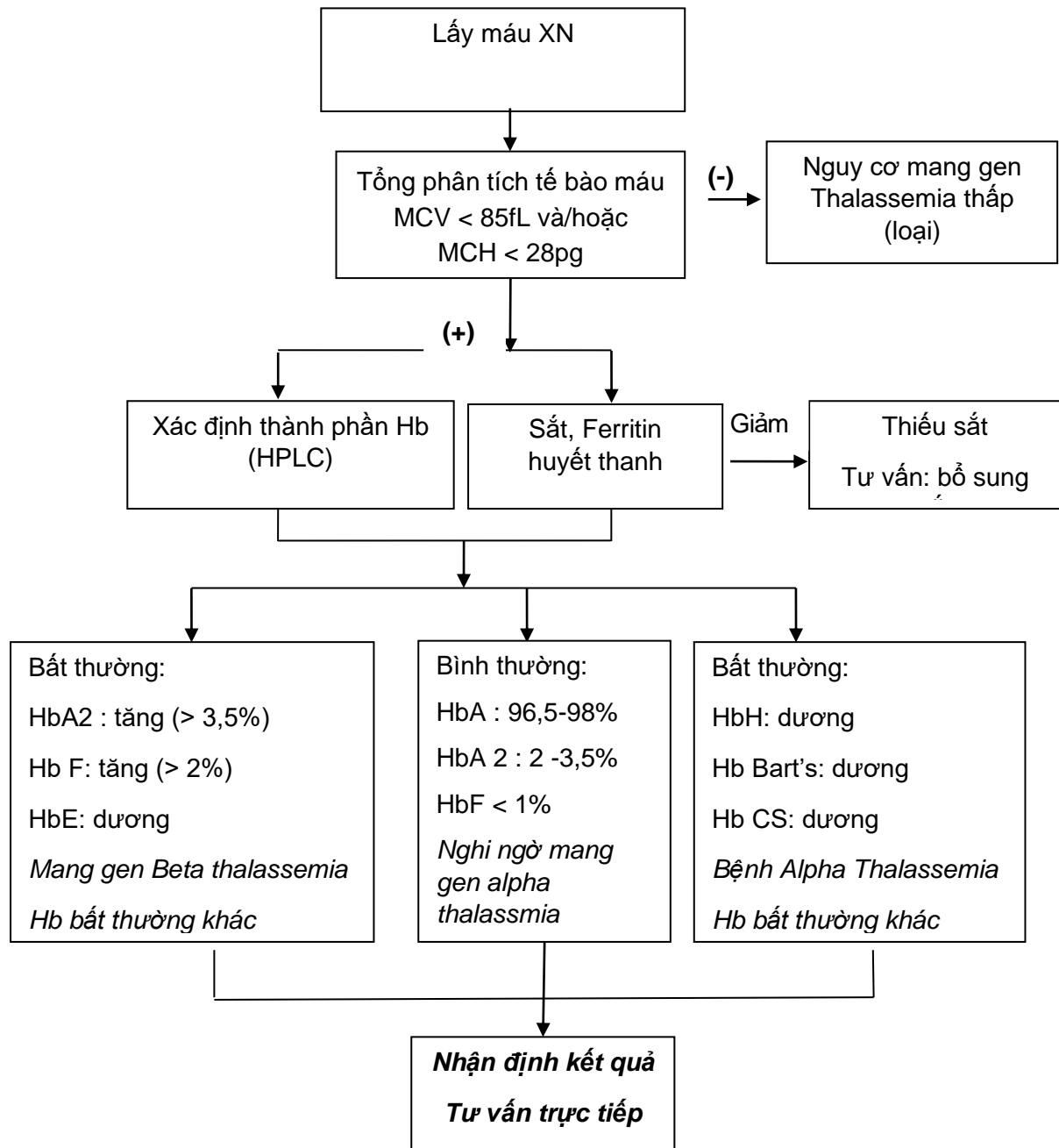
Áp dụng cho tất cả các đối tượng, đánh giá dựa trên 32 chỉ số hồng cầu, bạch cầu,



tiểu cầu. Các chỉ số chính để đánh giá nguy cơ mang gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố bao gồm: Lượng huyết sắc tố (Hb), có thiếu máu khi huyết sắc tố <120g/l; Thể tích trung bình hồng cầu (MCV), hồng cầu được coi là

nhỏ khi chỉ số MCV dưới ngưỡng bình thường; Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH): Hồng cầu được coi là nhược sắc khi chỉ số MCH dưới ngưỡng bình thường theo độ tuổi.

**Sơ đồ quy trình xét nghiệm**



### 5.1 Xét nghiệm sinh hóa máu

Được chỉ định thực hiện cho các trường hợp có hồng cầu nhỏ. Hai xét nghiệm được thực hiện là Sắt huyết thanh và Ferritin huyết thanh. Đánh giá có thiếu sắt khi Ferritin huyết thanh < 30ng/dl.

### 5.2 Điện di huyết sắc tố

Chỉ định cho các trường hợp nghi ngờ mang gen bệnh. Thành phần huyết sắc tố bình thường (người trên 2 tuổi) bao gồm HbA (96,5 – 98%), HbA2 (2-3,5%), HbF (< 2%). Từ xét nghiệm điện di, có thể xác định: Bị bệnh Alpha thalassemia khi có HbH; nghi ngờ mang gen Alpha thalassemia khi thành phần huyết sắc tố bình thường hoặc HbA2

giảm; nghi ngờ mang gen/ bị bệnh Beta thalassemia khi: HbF >2% và/hoặc HbA2 >3,5%; mang gen bệnh huyết sắc tố khi có các huyết sắc tố bất thường: HbE, Hb Tak, HbCS, HbQs....

Qua các xét nghiệm trên, chúng tôi xác định, đối tượng là bình thường (không nguy cơ mang gen), có thiếu máu (do thiếu sắt và/hoặc mang gen thalassemia), nghi ngờ mang gen alpha, beta, HbE, bệnh huyết sắc tố khác hay kết hợp. Những trường hợp có bất thường về kết quả xét nghiệm sẽ được tư vấn, tự quản lý kết quả xét nghiệm và tiếp tục làm xét nghiệm chuyên sâu để xác định kiểu gen đột biến khi cần.

## III. MỘT SỐ KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

### 3.1 Kết quả lấy mẫu và sàng lọc thalassemia

**Bảng 1. Kết quả lấy mẫu sàng lọc tại từng huyện qua 5 năm**

Huyện	Năm					
	2016	2017	2018	2019	2020	TỔNG
QUỐC OAI	820	0	2725	1152	1022	5719
CHƯƠNG MỸ	1743	667	1000	1013	1086	5509
MỸ ĐỨC	0	1266	951	864	1030	4111
THẠCH THẮT	0	961	1425	1005	938	4329
BA VÌ	0	1053	1500	966	824	4343
<b>TỔNG</b>	<b>2563</b>	<b>3947</b>	<b>7601</b>	<b>5000</b>	<b>4900</b>	<b>24011</b>

Sau năm đầu triển khai tại 2 huyện, từ 2017, chương trình được triển khai mỗi năm tại 5 huyện, với tổng số 24.011 học sinh tham gia lấy mẫu xét nghiệm tự nguyện.

**Bảng 2. Kết quả thực hiện xét nghiệm sàng lọc 2016-2020**

Tình trạng	2016		2017		2018		2019		2020		TỔNG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bệnh alpha thalassemia	1	0.04	1	0.02	1	0.013	1	0.02	2	0.04	6	0.02
Mang gen bệnh Huyết sắc tố E, huyết sắc tố khác	37	1.44	100	2.01	107	1.408	98	1.96	108	2.20	459	1.80

Mang gen bệnh beta thalassemia	24	0.94	41	0.82	42	0.553	44	0.88	62	1.27	217	0.85
Mang gen bệnh alpha thalassemia	172	6.71	243	4.88	608	7.999	537	10.74	438	8.94	2037	7.97
Thiếu sắt/Chưa loại trừ khả năng mang gen Thalassemia	179	6.98	86	1.73	153	2.013	165	3.3	75	1.53	674	2.64
Chưa loại trừ nguy cơ mang gen alpha thalassemia	197	7.69	190	3.81	628	8.262	142	2.84	19	0.39	1199	4.69
Tổng mẫu bất thường	610	23.80	661	13.27	1539	20.247	987	19.74	704	14.37	4592	17.98
Tổng số mẫu	2563	100	3947	100	7601	100	5000	100	4900	100	24011	100

Chúng tôi đã thực hiện xét nghiệm cho 24.011 học sinh tự nguyện tham gia, có 4.592 trường hợp (17,98%) được phát hiện các bất thường xét nghiệm, hầu hết có liên quan tới tình trạng có thiếu máu hoặc mang gen, nghi ngờ mang gen thalassemia. Chúng tôi phát hiện 6 học sinh bị bệnh thalassemia thể nhẹ, có thiếu máu, nhưng chưa hề được khám, tư vấn về bệnh.

Nhóm học sinh tham gia nghiên cứu có tỷ lệ nghi ngờ mang gen thalassesmia khá cao (10,6%), trong đó, chủ yếu là mang gen alpha thalassemia (7,97%), tỷ lệ mang gen beta thalassemia thấp (0,85%), tỷ lệ bị bệnh huyết sắc tố (HbE, huyết sắc tố khác) là 1,8%. Những kết quả này khá tương đồng với các kết quả đã nghiên cứu ở người Kinh và một số dân tộc khác ở khu vực miền Bắc.

Có 674 trường hợp thiếu máu, thiếu sắt (2,64%), trong đó có tỷ lệ nhất định chưa loại trừ có mang gen tan máu bẩm sinh. Những trường hợp này chúng tôi tư vấn bổ

sung sắt, sau đó xét nghiệm lại để xác định có nguy cơ mang gen Alpha thalassemia hay không.

Qua khảo sát, chúng tôi cũng phát hiện một số bất thường khác ở học sinh, liên quan tới tế bào máu như: Thiếu máu nặng, giảm tiểu cầu, huyết sắc tố tăng bất thường..., những trường hợp này đều được thông báo cho học sinh và phụ huynh ngay (trong vòng 24 giờ từ khi lấy máu) để gia đình đưa các cháu đi khám và điều trị tại các bệnh viện. Tất cả những trường hợp bất thường trên đây, chúng tôi đều gửi kết quả tới phụ huynh học sinh, tổ chức mời và tư vấn trực tiếp về kết quả xét nghiệm cho phụ huynh và học sinh để biết và nắm bắt kết quả xét nghiệm, hướng theo dõi và xử trí trong tương lai.

### 3.2 Những ưu điểm của chương trình và kinh nghiệm thu được

Qua 5 năm triển khai sàng lọc thalassemia, chúng tôi liên tục rút kinh nghiệm, đánh giá để điều chỉnh cho năm tiếp

theo và thu được những kinh nghiệm rất có giá trị. Những yếu tố góp phần tích cực vào thành công này, đó là:

- Chương trình nhận được sự ủng hộ, quan tâm và tạo điều kiện của lãnh đạo UBND, Sở Y tế Thành phố trong việc triển khai lồng ghép trong đề án lớn được Thành phố phê duyệt nhằm tầm soát, phát hiện sớm một số tật, bệnh bẩm sinh thông qua sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh của thành phố Hà Nội giai đoạn 2016 – 2020.

- Khi triển khai về tuyến huyện, chương trình này nhận được sự hưởng ứng, ủng hộ và tạo điều kiện thuận lợi của UBND, Trung tâm Y tế các huyện, sự tham gia và hưởng ứng rất nhiệt tình, trách nhiệm của Phòng DS-KHHGD các huyện cũng như Ban giám hiệu các trường. Nhờ đó, chúng tôi có thể triển khai đồng bộ từ khâu truyền thông, lấy mẫu và tư vấn sau khi có kết quả xét nghiệm. Ở các trường, cán bộ, giáo viên cũng tham gia rất tích cực trong việc động viên học sinh lấy mẫu, giải thích, tư vấn thêm cho học sinh. Nhiều trường đã đưa nội dung về bệnh di truyền này vào bài giảng trong môn Sinh học.

- Việc xác định và lựa chọn đối tượng phù hợp, đó là học sinh THPT, THCS tại các huyện đã giúp cho chương trình được triển khai thuận lợi. Đây là nhóm đối tượng đang được quản lý tốt tại địa bàn, có nền tảng kiến thức khá tốt, hầu hết đã biết tới các khái niệm sơ bộ như di truyền, bẩm sinh...(bài giảng sinh học lớp 9). Tác động vào nhóm đối tượng này, thông điệp truyền thông có thể tác động đến phụ huynh của các em. Hầu hết phụ huynh trước đây chưa được biết và không hề nghĩ con mình có thể bị thiếu máu hay mang gen bệnh thalassemia, kể cả khi ký giấy đồng ý cho con làm xét nghiệm. Sau khi

được tư vấn, chương trình đã giúp thay đổi nhận thức của họ, họ tiếp tục quan tâm và tuyên truyền cho các thành viên khác trong gia đình. Kết quả bước đầu sẽ là cơ sở để phụ huynh và học sinh tự quan tâm và theo dõi sức khỏe cho các em, cho đến bước tiếp theo là sàng lọc trước hôn nhân, trước sinh cho các cháu.

- Trên địa bàn thành phố, sự tham gia tích cực của Viện Huyết học- Truyền máu TW-một đơn vị có chuyên môn, kỹ thuật rất có uy tín. Đồng thời, công tác truyền thông và tư vấn kết quả sau xét nghiệm được thực hiện rất chuyên nghiệp và hiệu quả.

### 3.3 Một số hạn chế của chương trình

Do nguồn lực kinh phí có hạn, chúng tôi chưa có điều kiện hỗ trợ các gia đình và học sinh ở diện có kết quả bất thường được làm các xét nghiệm khẳng định thêm (xác định gen đột biến). Kinh phí chương trình chỉ đủ đầu tư làm điểm cho 5 huyện ngoại thành chưa mở rộng thêm các quận/huyện khác.

Công tác truyền thông còn chưa được thực hiện hiệu quả cao, do thiếu về mạng lưới tư vấn viên, tài liệu tuyên truyền, thời lượng dành cho tuyên truyền ở từng trường.

## IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã thực hiện thành công chương trình sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh cho học sinh tại 5 huyện ngoại thành Hà Nội. Trong số hơn 24.011 học sinh, 18% được phát hiện các bất thường xét nghiệm, hầu hết có liên quan tới tình trạng có thiếu máu hoặc mang gen, nghi ngờ mang gen thalassemia. Tỷ lệ nghi ngờ mang gen thalassemia/bệnh huyết sắc tố là 10,6%, trong đó chủ yếu là mang gen alpha thalassemia (7,97%).

**KHUYẾN NGHỊ**

1. Việc tổ chức truyền thông, tư vấn và xét nghiệm sàng lọc bước đầu bệnh thalassemia/huyết sắc tố có ý nghĩa và vai trò quan trọng. Nhờ chương trình này, các địa phương có thể nắm bắt và quản lý được các đối tượng có nguy cơ bị bệnh, mang gen bệnh. Đồng thời, nâng cao ý thức trách nhiệm phòng bệnh và thực hiện những bước tiếp theo (sàng lọc trước hôn nhân, sàng lọc trước sinh) cho chính đối tượng có nguy cơ tiếp tục theo dõi và thực hiện. Gia đình có con được chẩn đoán mang gen thalassemia sẽ chủ động chia sẻ thông tin thalassemia và sàng lọc thalassemia cho các thành viên khác trong gia đình, dòng họ. Điều này rất có ý nghĩa thực tiễn trong điều kiện kinh phí phòng bệnh và hỗ trợ xét nghiệm sàng lọc còn hết sức hạn chế.

2. Chương trình rất cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa Chi cục dân số Thành phố Hà Nội, Trung tâm y tế các huyện với cơ sở y tế có đủ năng lực trong việc thực hiện truyền thông, tư vấn trước và sau lấy mẫu, tổ chức lấy mẫu, xét nghiệm. Chúng tôi kiến nghị ngành y tế cần đầu tư tăng cường năng lực cho y tế các quận/huyện trong lĩnh vực này. Như thế mới đảm bảo hiệu quả bền vững của chương trình này.

3. Để chương trình được nhân rộng và duy trì bền vững, chúng tôi kiến nghị đưa nội dung về di truyền và các ví dụ cụ thể về bệnh

di truyền, bẩm sinh, trong đó có thalassemia vào bài giảng môn Sinh học để giảng dạy cho học sinh.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Thalassemia International Federation** annual report (2013).
2. **Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon (2011):** Haemoglobinopathies in Southeast Asia, *Indian J Med Res*, 134 (4): 498–506.
3. **WHO.** The Global Prevalence Of Anaemia in 2011.
4. **John Old, Cornelis L., Harteveld Joanne, et al. (2012).** Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume II (2012), *Thalassemia International Federation*, 2nd edition
5. **Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon,** Haemoglobinopathies in Southeast Asia, *Indian J Med Res.* 2011 Oct; 134(4): 498–506
6. **Nguyễn Thị Thu Hà (2016):** Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, *Y học Việt Nam*, tập 448 (169-176).
7. **Nguyễn Kiều Giang và cộng sự. (2016):** Thực trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh ở phụ nữ dân tộc Tày tại huyện Định Hóa tỉnh Thái Nguyên. *Y học Việt Nam*, 448, 13-20.

## MỘT SỐ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU TỪ MÔ HÌNH KIỂM SOÁT THALASSEMIA TẠI HUYỆN CHIÊM HÓA, TUYÊN QUANG

Nguyễn Hưng Đạo<sup>1</sup>, La Đăng Tái<sup>2</sup>, Lê Bích Đào<sup>2</sup>, Lưu Duy Đàn<sup>5</sup>,  
Bạch Quốc Khánh<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>3</sup>, Đặng Thị Vân Hồng<sup>3</sup>,  
Vũ Hải Toàn<sup>3</sup>, Nguyễn Thùy Linh<sup>3</sup>, Tống Quang Mạnh<sup>3</sup>,  
Ngô Mạnh Quân<sup>3</sup>, Nguyễn Triệu Vân<sup>3</sup>, Lý Minh Tuấn<sup>4</sup>, Nguyễn Anh Tuấn<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

Trong 2 năm (2019-2020), với sự phối hợp và hỗ trợ của Viện Huyết học- Truyền máu TW, huyện Chiêm Hóa đã bước đầu thực hiện thành công chương trình quản lý, phòng bệnh tan máu bẩm sinh, hình thành mô hình tốt cho y tế tuyến huyện trong việc quản lý bệnh tan máu bẩm sinh trên địa bàn. Nhận thức của cộng đồng về phòng bệnh được cải thiện đáng kể, đã có nhiều cặp đôi tham gia tư vấn, sàng lọc trước kết hôn, nhiều phụ nữ có thai đã được tư vấn chẩn đoán trước sinh. Trung tâm y tế huyện đã thực hiện điều trị bệnh nhân thalassemia ngay tại huyện.

### SUMMARY

#### SOME PRELIMINARY RESULTS FROM THE THALASSEMIA CONTROL MODEL IN CHIEMHOA DISTRICT, TUYEN QUANG PROVINCE

Chiêm Hoa district (Tuyen Quang province) has initially successfully implemented the

thalassemia management and prevention program in 2 years (2019-2020), with the cooperation and support of the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, that was formed a good model for district health department in thalassemia management in the area. Community awareness of thalassemia prevention has been significantly improved, many couples have participated in pre-marriage counseling and screening, and many pregnant women have been consulted for antenatal diagnosis. The local hospital has implemented treatment for thalassemia patients in the district.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân là nhiệm vụ có ý nghĩa đặc biệt quan trọng của ngành Y tế. Bộ Y tế đã có nhiều chương trình quốc gia can thiệp, phòng bệnh lây nhiễm và không lây nhiễm, nhiều chương trình có đối tượng ưu tiên là trẻ em và bà mẹ, chương trình đã giảm tỷ lệ trẻ chết dưới 1 tuổi, giảm tỷ lệ sản phụ tử vong khi sinh. Tuy nhiên chưa có chương trình can thiệp đối với bệnh lý di truyền.

### II. CƠ SỞ LÝ THUYẾT VÀ THỰC TIỄN

Thalassemia (còn gọi là bệnh huyết sắc tố, bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu tan máu di truyền. Thalassemia là bệnh di truyền có tỷ

<sup>1</sup>TTYT Huyện Chiêm Hóa

<sup>2</sup>Sở Y tế tỉnh Tuyên Quang

<sup>3</sup>Viện Huyết học - Truyền máu TW

<sup>4</sup>Quỹ Thiện Tâm

<sup>5</sup>Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Tuyên Quang

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhaniht@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 15/4/2021

lệ mắc cao nhất trên thế giới, nhưng có tính địa dư rõ rệt. Bệnh tập trung nhiều ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, Châu Á – Thái Bình Dương trong đó có Việt Nam. Theo báo cáo của Liên đoàn Thalassemia quốc tế năm 2012 (TIF – Thalassemia International Federation), có khoảng 7% dân số trên thế giới mang gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO – World Health Organisation), bệnh huyết sắc tố (HST) ảnh hưởng tới 71% số nước trên thế giới; khoảng 7% phụ nữ có thai mang gen bệnh huyết sắc tố và khoảng 1,1% các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con bị mang gen bệnh. Mỗi năm có khoảng 60.000 – 70.000 trẻ em sinh ra bị bệnh Thalassemia mức độ nặng. Từ thực trạng này, một số quốc gia đã thực hiện các chương trình kiểm soát thalassemia nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân thalassemia và thực hiện các biện pháp phòng bệnh để không sinh ra trẻ bị bệnh. Cụ thể như: Síp đã có chương trình thalassemia quốc gia từ năm 1972, quan tâm đến vấn đề truyền máu và thải sắt cho bệnh nhân thalassemia (Angastiniotic 1986) [1]. Singapore (1992) sàng lọc thalassemia theo tầng (vợ chồng, người cùng huyết thống) kết hợp với chẩn đoán trước sinh, kết quả, trong 5 năm chỉ còn 3 trẻ sinh ra bị bệnh (Ng et al, 2002). Sardinia thực hiện chương trình sàng lọc từ giữa những năm 1990, phát hiện các cặp đôi nguy cơ để chẩn đoán trước sinh nên 90% các thai nhi có nguy cơ bị bệnh được chẩn đoán trước sinh (Cao,1991) [4]. Bahrain có chương trình quốc gia 1997 sàng lọc thalassemia và giáo dục cộng đồng bệnh thalassemia, số trẻ bị bệnh ra đời < 1%. Iran

thực hiện thành công chương trình thalassemia thông qua hệ thống y tế cơ sở từ năm 1995, bao gồm tập huấn kiến thức cho nhân viên y tế, người tư vấn (cộng tác viên), sàng lọc cho đối tượng nguy cơ cao và sàng lọc thalassemia cho thai phụ là bắt buộc (Ashraf Samavat, 2004).

Tại Việt Nam, thalassemia được các nhà khoa học nghiên cứu từ những năm 1960. Tuy nhiên chưa có chương trình kiểm soát thalassemia quốc gia. Theo nghiên cứu Viện Huyết học Truyền máu TW năm 2017, tỷ lệ người dân Việt Nam mang gen thalassemia là rất cao, ước tính chung trong toàn quốc là 13,8%, nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia rất cao, đặc biệt là các dân tộc thiểu số, dân tộc ở vùng miền núi phía bắc như Tuyên Quang, Sơn La, Hòa Bình, Bắc Kạn; nguy cơ sản phụ bị phù thai cao ở Hòa Bình, Sơn La,... Về điều trị, nhiều bệnh nhân chưa được điều trị đầy đủ đúng phác đồ, thậm chí có không ít bệnh nhân không được tiếp cận điều trị; số lượng bệnh nhân phải điều trị vượt tuyến, trái tuyến nhiều do điều kiện dự trữ máu hạn chế, không có đủ thuốc thải sắt, thiếu cán bộ chuyên khoa tại các bệnh viện tuyến huyện, tuyến tỉnh/ thành phố.

Từ thực trạng tỷ lệ mang gen thalassemia ở Việt Nam rất đáng báo động, bên cạnh đó, năng lực và điều kiện của các cơ sở y tế Việt Nam đã có nhiều tiến bộ trong những năm gần đây. Bộ Y tế đã ban hành quyết định số 1807 (21/4/2020) hướng dẫn sàng lọc thalassemia cho thai phụ và chẩn đoán trước sinh cho các cặp đôi có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia.

Tuyên Quang là tỉnh miền núi phía bắc có 22 dân tộc (trong đó dân tộc Kinh 46%,

Tày 26%, Dao 13%, Sán Cháy 8%, ... Người dân chủ yếu sinh sống ở địa phương và xu hướng kết hôn gần trong địa bàn xã, huyện. Theo số liệu báo cáo của Bệnh viện đa khoa tỉnh Tuyên Quang năm 2019, cả tỉnh hiện có khoảng 500 bệnh thalassemia, trong đó huyện Chiêm Hóa có 146 bệnh nhân (nhiều gia đình có 2 con bị bệnh). Các bệnh nhân thalassemia chủ yếu được điều trị tại BVĐK tỉnh và Viện HHTMTW. TTYT huyện không điều trị bệnh nhân thalassemia.

Trung tâm Y tế huyện Chiêm Hóa, là cơ sở khám chữa bệnh tuyến huyện hạng II với quy mô 350 giường bệnh kế hoạch. Trung tâm có 5 phòng chức năng, 15 khoa, 02 PKĐKKV và 24 trạm y tế xã (thị trấn). Toàn Trung tâm có 82 bác sỹ, có 01 bác sỹ huyết học, khoa sản có 03 bác sỹ, số ca sinh hàng năm trung bình là 1800 ca

Được sự đồng ý của Ủy ban nhân tỉnh Tuyên Quang, Viện Huyết học - Truyền máu TW đã phối hợp với Sở Y tế tỉnh Tuyên Quang, Trung tâm Y tế huyện Chiêm Hóa thực hiện thí điểm chương trình can thiệp kiểm soát thalassemia tại huyện Chiêm Hóa trong năm 2019-2020 với sự hỗ trợ của Quỹ Thiện Tâm (tập đoàn Vingroup).

#### **Mục tiêu:**

1) *Nâng cao nhận thức và kỹ năng cho cán bộ y tế về chẩn đoán, điều trị và tư vấn bệnh thalassemia; từng bước tổ chức tư vấn, chẩn đoán, điều trị cơ bản cho bệnh nhân thalassemia ngay tại Trung tâm Y tế huyện.*

2) *Nâng cao nhận thức về bệnh và phòng bệnh thalassemia cho người dân, đặc biệt nhóm đối tượng là phụ nữ có thai; thực hiện tư vấn, sàng lọc trước sinh cho những cặp đôi có nguy cơ sinh con bị bệnh. Từng bước giảm dần số trẻ sinh ra bị bệnh thalassemia trên địa bàn huyện Chiêm Hóa.*

3) *Sàng lọc thalassemia cho đối tượng độ tuổi sinh đẻ và tiền hôn nhân tại 1 xã có số lượng bệnh nhân thalassemia đông nhất (xã Minh Quang)*

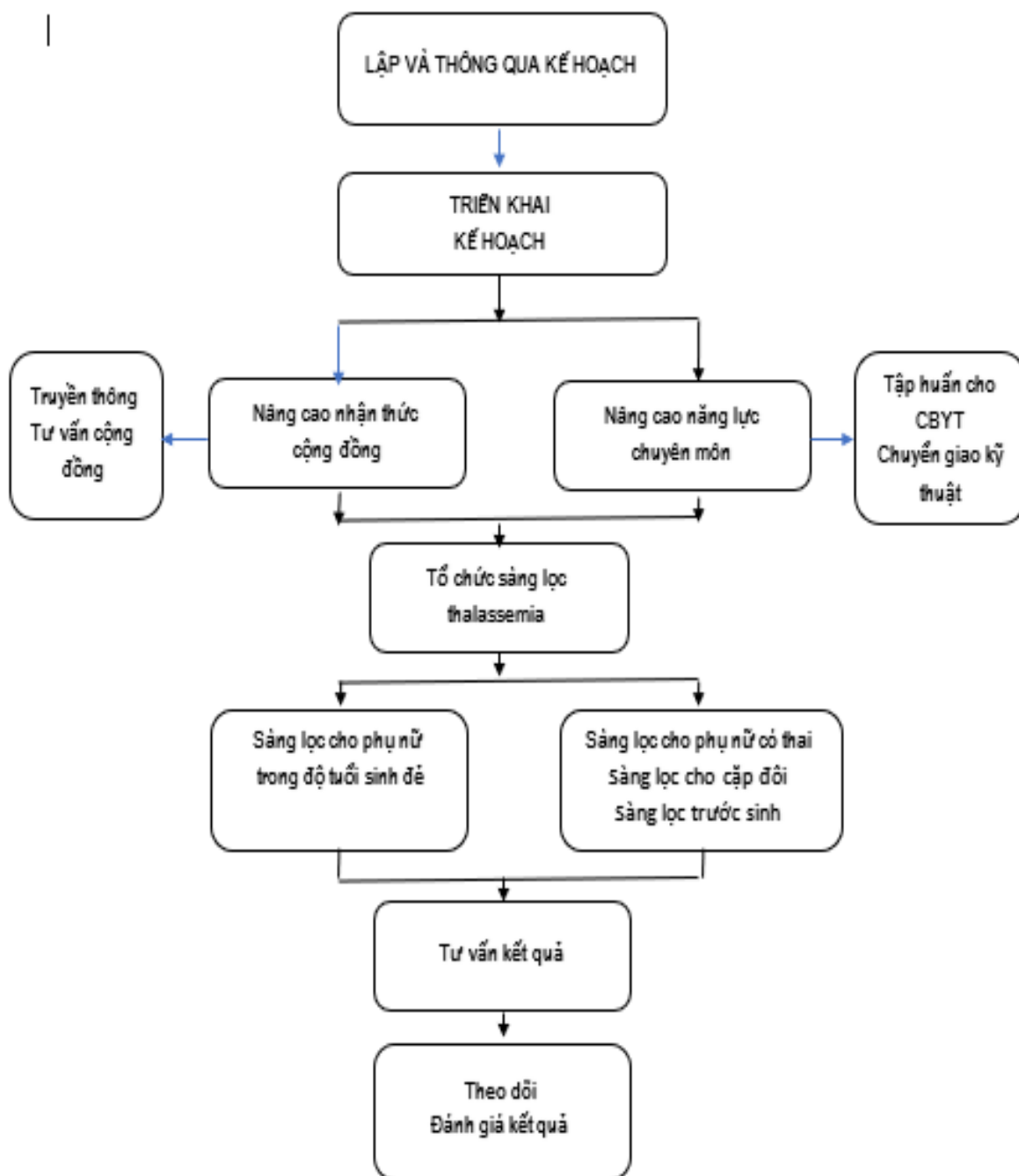
### **III. NỘI DUNG VÀ BIỆN PHÁP ĐÃ THỰC HIỆN**

Sau khi bản dự thảo Đề án được UBND Tỉnh Tuyên Quang đồng thuận, Sở Y tế và Trung tâm Y tế Huyện, BVĐK Tỉnh thống nhất phối hợp thực hiện, Đề án đã được triển khai với những nội dung cơ bản sau:

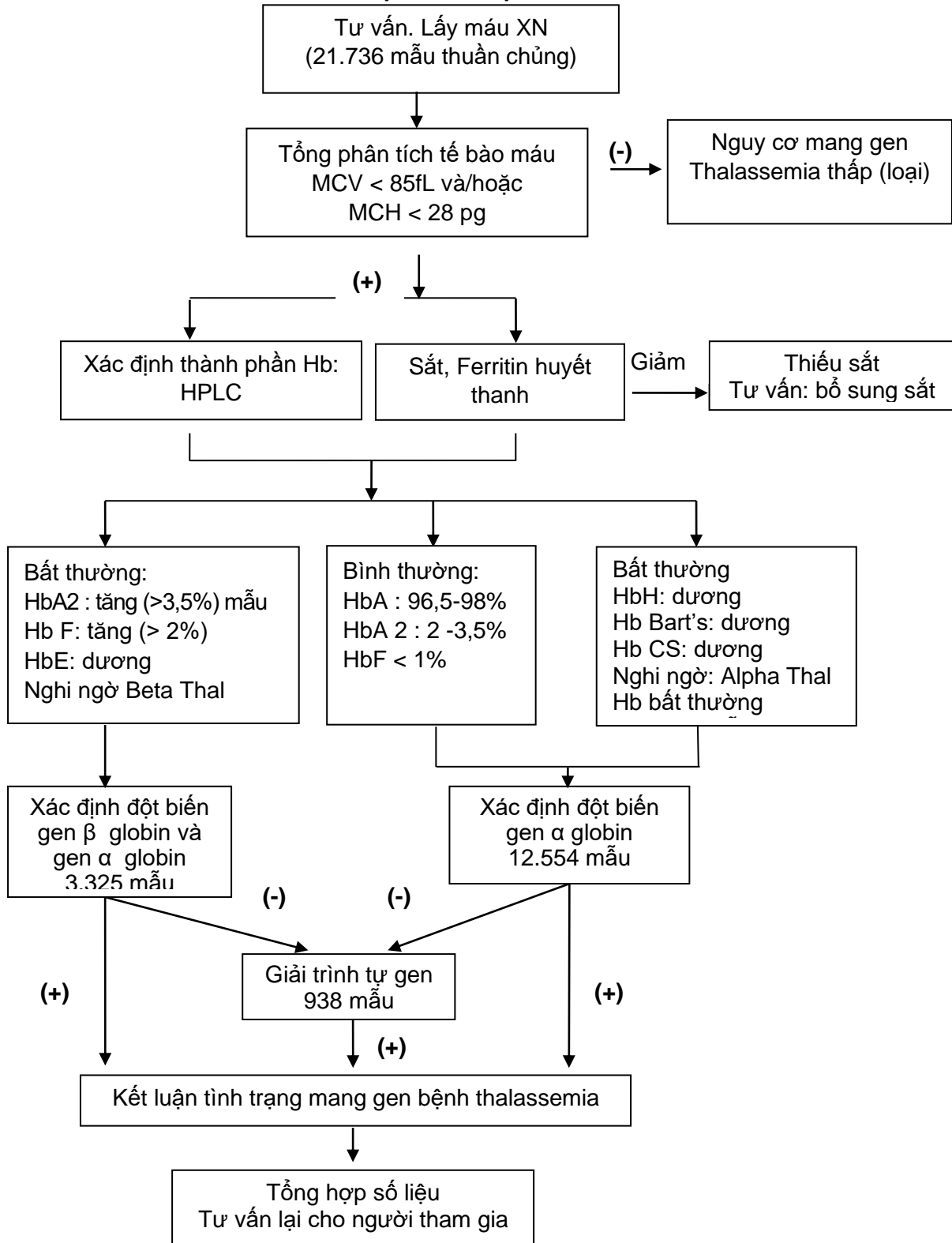
- Xây dựng và thống nhất, phê duyệt kế hoạch thực hiện.
- Triển khai 2 nhóm biện pháp chính:
  - Truyền thông nhằm nâng cao nhận thức cộng đồng về phòng bệnh
  - Nâng cao năng lực của y tế địa phương trong chẩn đoán, điều trị, tư vấn phòng bệnh
    - Phối hợp thực hiện sàng lọc và tư vấn chẩn đoán trước sinh
    - Tư vấn kết quả: VHHTMTW, TTYT huyện
    - Sơ kết, tổng kết định kỳ và kịp thời điều chỉnh kế hoạch theo từng giai đoạn.



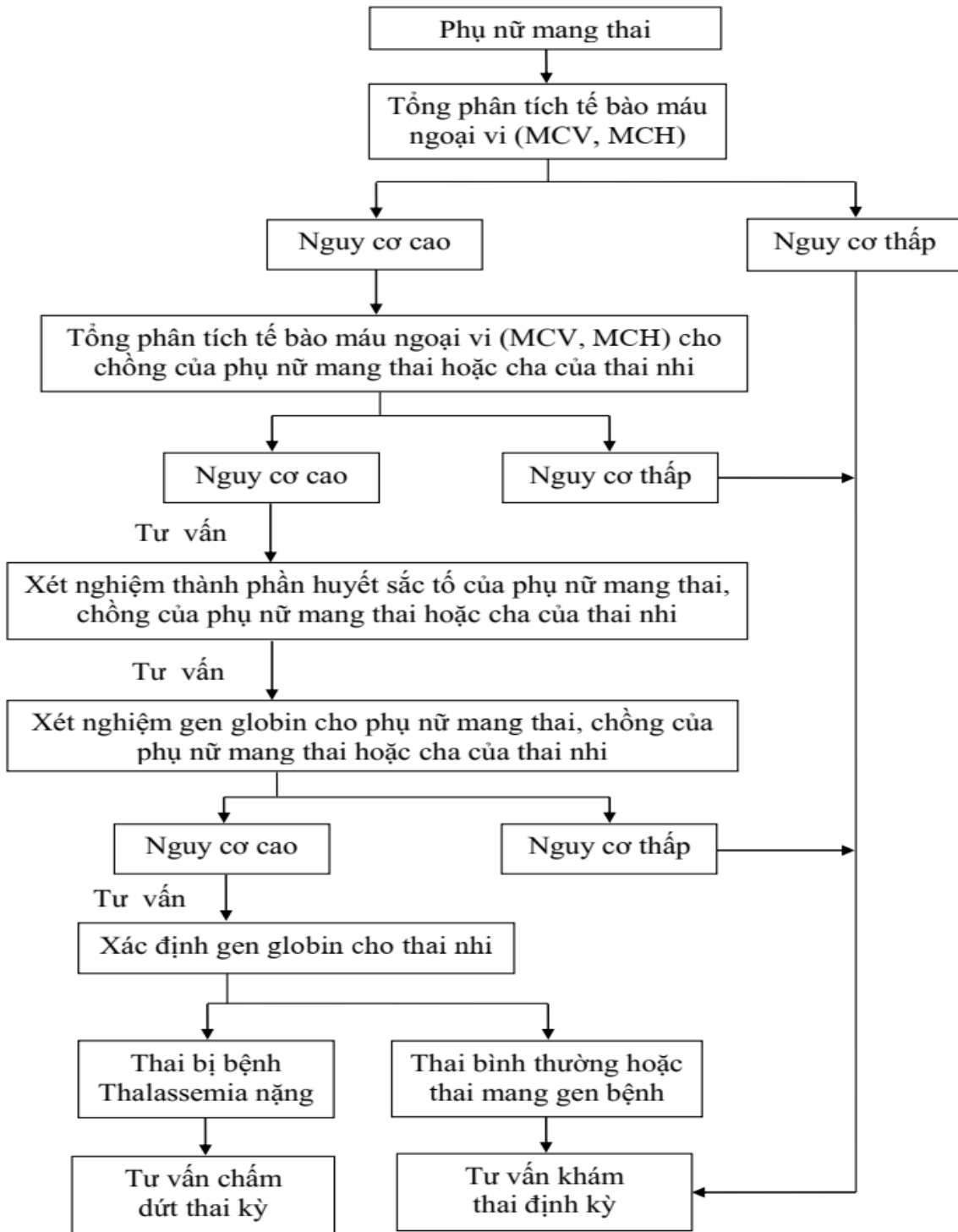
### SƠ ĐỒ MÔ TẢ QUY TRÌNH TRIỂN KHAI



**SƠ ĐỒ SÀNG LỌC PHÁT HIỆN NGƯỜI MANG GEN**



**SƠ ĐỒ SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH THALASSEMIA (1807/QĐ-BYT)**



## II. NHỮNG KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU

### 2.1 Thay đổi nhận thức về phòng bệnh

Trong 2 năm, chúng tôi đã tổ chức 3 hội thảo về bệnh dành cho cán bộ Lãnh đạo các cấp. Qua đó góp phần nâng cao và thay đổi nhận thức về tầm quan trọng của việc phòng bệnh tan máu bẩm sinh trên địa bàn; từ đó thu hút được sự quan tâm, ủng hộ của chính quyền, ngành y tế và các ban, ngành đoàn thể của huyện cho công tác phòng bệnh tan máu bẩm sinh

Nhiều hoạt động truyền thông, qua nhiều kênh thông tin đã được triển khai trên toàn huyện: pano tấm lớn ngoài trời, poster, tờ rơi, bài phát thanh phát tại các xã.... Đã góp phần nâng cao nhận thức và thu hút sự quan tâm của người dân, nhất là phụ nữ trong độ tuổi kết hôn và sinh đẻ đối với công tác phòng bệnh. Nội dung truyền thông do Viện Huyết học- Truyền máu TW đề xuất, Trung tâm văn hóa-thông tin của huyện triển khai thực hiện.

Nhóm đối tượng là thanh niên trong độ tuổi kết hôn và phụ nữ mang thai là đối tượng đích để truyền thông nhằm khuyến khích họ tham gia sàng lọc thalassemia để tầm soát nguy cơ mang gen.

### 2.2 Nâng cao năng lực chẩn đoán, tư vấn và điều trị thalassemia ngay tại huyện

Để tăng cường năng lực sàng lọc, chẩn đoán, điều trị và chăm sóc bệnh nhân, đã có 3 lớp tập huấn dành cho cán bộ TTYT huyện; và nhiều lượt tập huấn, hội thảo dành cho cán bộ y tế cơ sở, cộng tác viên dân số trong việc phối hợp, phát hiện và tư vấn cho phụ nữ có thai và độ tuổi sinh đẻ tại các xã.

Cán bộ y tế của 26 xã được tập huấn 2 lần/năm để bổ sung kiến thức cơ bản về

bệnh, các biểu hiện cơ bản và đánh giá nguy cơ mang gen thalassemia để có phương pháp tư vấn cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và đang mang thai.

Từ 2020, có 110 bệnh nhân thalassemia đã được điều trị bằng truyền máu và thải sắt thường xuyên tại TTYT Huyện Chiêm Hóa.

Viện Huyết học- Truyền máu TW đã hỗ trợ cung cấp máu về tận TTYT huyện Chiêm Hóa.

### 2.3 Thực hiện sàng lọc, tư vấn và chẩn đoán trước sinh

Sàng lọc cho thanh niên và những người độ tuổi sinh đẻ tại xã Minh Quang – Huyện Chiêm Hóa: Chúng tôi đã tổ chức 3 buổi để tư vấn và sàng lọc bệnh thalassemia cho 1493 người độ tuổi sinh đẻ, tiền hôn nhân (riêng tại xã Minh Quang), phát hiện 518 người mang gen thalassemia (tỷ lệ 34,6%), gồm 22,5% mang gen alpha thalassemia, 7,6% mang gen beta thalassemia, 1,3% mang gen HbE, 3,2% mang cả gen alpha và beta thalassemia.

Tư vấn sàng lọc chẩn đoán trước sinh: Nhóm đối tượng đích là phụ nữ có thai dưới 20 tuần được tiếp cận trực tiếp bởi cán bộ y tế xã, cộng tác viên dân số để mời tham dự các buổi hội thảo truyền thông, tư vấn, lấy mẫu xét nghiệm sàng lọc. Sàng lọc, chẩn đoán trước sinh cho các thai phụ có nguy cơ sinh con bị bệnh: Thai phụ được sàng lọc tại TTYT huyện, chẩn đoán sơ bộ thể bệnh tại BVĐK tỉnh, chẩn đoán trước sinh tại VHHTMTW (Kinh phí chẩn đoán trước sinh do Quỹ Thiện Tâm tài trợ toàn bộ).

Tư vấn và sàng lọc cho 343 thai phụ có tuổi thai dưới 20 tuần, phát hiện 100 thai phụ có hồng cầu nhỏ, chỉ 52 người chồng của

những thai phụ đến sàng lọc, có 28 người có hồng cầu nhỏ; chỉ 13 cặp vợ chồng đến bệnh viện để tiếp tục xét nghiệm xác định đột biến gen bệnh thalassemia; từ đó xác định 7 cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia, đã tư vấn và chẩn đoán trước sinh cho thai nhi.

### III. NHỮNG THÀNH CÔNG, KINH NGHIỆM VÀ HẠN CHẾ

#### 3.1 Những thành công và bài học kinh nghiệm thu được

Chương trình nhận được sự quan tâm, ủng hộ và chỉ đạo sát sao của Lãnh đạo UBND tỉnh, Sở Y tế, BVĐK tỉnh; đồng thời, Viện Huyết học- Truyền máu TW đã rất tích cực, chủ động trong việc tổ chức triển khai chương trình tại Huyện.

Chương trình có sự vào cuộc của hệ thống lãnh đạo UBND, các ban ngành của Huyện và 26 xã. Công tác lãnh đạo, chỉ đạo đã tạo điều kiện rất thuận lợi cho việc truyền thông, tư vấn và thu hút phụ nữ có thai tham gia sàng lọc trước sinh.

Xây dựng được thành công mô hình quản lý thalassemia tại Huyện, từ việc tư vấn sàng lọc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, phối hợp tư vấn chẩn đoán trước sinh cho đến chẩn đoán, điều trị bệnh ngay tại TTYT Huyện. Qua đó, phụ nữ có thai được tiếp cận với những kỹ thuật tiên tiến trong chẩn đoán trước sinh; giảm chi phí, khó khăn cho bệnh nhân thalassemia của Huyện trong quá trình điều trị.

Thông qua các hoạt động truyền thông, nhận thức của người dân, đặc biệt là nhóm đối tượng đích đã có thay đổi trong nhận

thức, thay đổi trong thái độ hợp tác trong việc tư vấn và chẩn đoán trước sinh.

Nguồn kinh phí hỗ trợ cho việc triển khai chương trình được hỗ trợ từ Quỹ Thiện Tâm, Tập đoàn Vingroup và từ Viện Huyết học- Truyền máu TW đã được sử dụng hiệu quả để đảm bảo nguồn lực cho chương trình.

#### 3.2 Một số hạn chế, khó khăn

Chiêm Hóa là địa bàn miền núi, khá xa trung tâm của Tỉnh nên việc đi lại, hỗ trợ chuyên môn của Viện Huyết học- Truyền máu TW cũng gặp nhiều khó khăn, việc vận động phụ nữ có thai tham gia sàng lọc cũng gặp những hạn chế nhất định.

Năm 2020, đại dịch Covid-19 và các đợt giãn cách xã hội cũng ảnh hưởng không nhỏ tới việc tập trung đối tượng để truyền thông cũng như việc tiếp cận dịch vụ tư vấn và lấy mẫu xét nghiệm sàng lọc cho phụ nữ có thai.

Số lượng thai phụ tham gia khám sàng lọc ở 3 tháng đầu thai kỳ còn thấp, một phần do thói quen không đi khám hoặc chỉ tới khám, siêu âm tại các phòng khám (tư nhân) nên không được tư vấn về bệnh thalassemia và không quản lý đầy đủ thông tin sàng lọc thalassemia của thai phụ. Nhiều chồng thai phụ đi làm ăn xa nhà nên không tham gia sàng lọc thalassemia cùng với vợ.

Công tác truyền thông chưa được phủ rộng, thường xuyên và trực tiếp đến các đối tượng, nên tỷ lệ thanh niên trong độ tuổi kết hôn tham gia sàng lọc trước kết hôn còn chưa cao.

Còn nhiều hạn chế trong tập tục văn hóa, suy nghĩ nên còn tỷ lệ cao cặp đôi được tư vấn nhưng không đồng ý tham gia chẩn đoán trước sinh.

#### IV. KẾT LUẬN

Trong 2 năm, với sự phối hợp và hỗ trợ của Viện Huyết học- Truyền máu TW, huyện Chiêm Hóa đã bước đầu thực hiện thành công chương trình quản lý, phòng bệnh tan máu bẩm sinh, hình thành mô hình tốt cho y tế tuyến huyện. Nhận thức của cộng đồng về phòng bệnh được cải thiện đáng kể, đã có nhiều cặp đôi tham gia tư vấn, sàng lọc trước kết hôn, nhiều phụ nữ có thai đã được tư vấn chẩn đoán trước sinh. Bệnh nhân thalassemia được điều trị ngay tại huyện.

#### MỘT SỐ ĐỀ XUẤT, KIẾN NGHỊ

Tiếp tục duy trì bền vững mô hình tại huyện Chiêm Hóa trong những năm tiếp theo, để đạt mục tiêu giảm dần, tiến tới Chiêm Hóa không còn trẻ sinh ra bị bệnh tan máu bẩm sinh; để tất cả bệnh nhân thalassemia hiện tại được điều trị hiệu quả tại TTYT huyện, các cơ sở y tế gần nhà, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân và gia đình họ.

Mô hình này rất hiệu quả, phát huy được tính chủ động của Y tế địa phương trong phòng và quản lý bệnh cũng như nguồn gen bệnh thalassemia tại huyện, có thể nhân rộng để áp dụng ra các huyện khác trên địa bàn tỉnh Tuyên Quang cũng như trên toàn quốc.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thalassemia International Federation** annual report (2013).
2. **WHO.** The Global Prevalence Of Anaemia in 2011.
3. **Angastiniotis M, Kyriakidou S, Hadjiminias M, (1986)** How Thalassaemia was controlled in Cyprus, World Health Forum, 7, pp 291-7
4. **Cao A, Rosatelli MC, Galanello R. (1991)** Population based genetic screening Current Opinion in Genetics and Development, 1, pp 48-53
5. **Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon (2011):** Haemoglobinopathies in Southeast Asia, Indian J Med Res, 134 (4): 498–506.
6. **John Old, Cornelis L., Harteveld Joanne, et al. (2012).** Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume II (2012), Thalassemia International Ferderation, 2nd edition
7. **Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon,** Haemoglobinopathies in Southeast Asia, Indian J Med Res. 2011 Oct; 134(4): 498–506
8. **Nguyễn Thị Thu Hà (2016):** Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Y học Việt Nam, tập 448 (169-176).

## KHẢO SÁT TÌNH HÌNH MANG GEN BỆNH THALASSEMIA VÀ BỆNH HUYẾT SẮC TỐ Ở 6 DÂN TỘC THIỂU SỐ THUỘC KHU VỰC ĐÔNG BẮC BỘ

Bạch Quốc Khánh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>1</sup>,  
Ngô Mạnh Quân<sup>1</sup>, Vũ Hải Toàn<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Chi<sup>1</sup>,  
Nguyễn Ngọc Dũng<sup>1</sup>, Dương Quốc Chính<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Trí<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Thalassemia và bệnh huyết sắc tố là nhóm bệnh lý phổ biến tại Việt Nam, đặc biệt ở các vùng miền núi cao và dân tộc ít người.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỉ lệ mang gen bệnh Thalassemia/huyết sắc tố ở 6 dân tộc thiểu số thuộc khu vực Đông Bắc Bộ.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích trên đối tượng là 2.956 người thuộc 6 dân tộc thiểu số gồm Sán Chay, Tày, Nùng, Dao, La Chí và H'Mông.

**Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ chung mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố là 22,1%. Tỷ lệ người mang gen  $\alpha$ -thal,  $\beta$ -thal và HbE lần lượt là 16,7%; 6,45% và 0,8 %. Có 12 kiểu gen  $\alpha$ -thal với kiểu gen --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$  có tỉ lệ cao nhất là 47,62% và 13 kiểu gen  $\beta$ -thal, kiểu gen  $\beta^{Cd17}/\beta$  hay gặp nhất với 41,46%. Có 7 kiểu allen đột biến trên gen  $\alpha$ -globin, đột biến SEA đứng đầu có tỉ lệ gặp 48%; đột biến 3.7, 4.2 với tỉ lệ lần lượt là 28% và 13%. Có 8 kiểu allen đột biến trên gen  $\beta$ - globin trong đó Cd17 chiếm tỷ lệ cao nhất với 42%, sau đó là Cd41/42, Cd26 với tỷ lệ lần lượt 34,5% và 8%. **Kết luận:** Tỷ lệ mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố của 6 dân tộc thiểu số khu vực Đông Bắc Bộ tương đối cao (22,1%). Dân tộc Sán Chay có tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -

thal với 14,9% và  $\beta^0$ -thal là 9,8%, chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm nghiên cứu.

**Từ khóa:** Thalassemia, dân tộc thiểu số, Đông Bắc Bộ.

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF THE SITUATION ABOUT THALASSEMIA AND HEMOGLOBINOPATHIES IN 6 ETHNIC GROUPS IN NORTHEAST OF VIETNAM

**Introduction:** Thalassemia is a common disease in VietNam, especially in mountainous area and ethnic minorities. However, the statistical data on the prevalence of thalassemia carriers and genetic mutation in the north-east area is not available. **Objectives:** “Determine the prevalence and genetic mutation of thalassemia and hemoglobinopathies of six ethnic minorities in North-East area”. **Method:** cross-sectional study description with analysis on 2956 people of six ethnic minorities include: San Chay, Tay, Nung, Dao, La Chi, H'Mong. **Results:** The percentage of thalassemia and hemoglobinopathies was 22.1% and the proportion of  $\alpha$ -thal,  $\beta$ -thal and HbE were 16.7%; 6.45% and 0.8% respectively. There were 12 genotypes of  $\alpha$ -thal mutation and --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$  genotype made up the highest rate with 47.62%. 13 genotypes in  $\beta$ -thal mutation were found and  $\beta^{Cd17}/\beta$  mutation was the most common with 41.46%. There were 7 different mutations in  $\alpha$ -

<sup>1</sup>Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

globin gen and SEA,  $-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{4.2}$  mutations were common, accounting for 48%, 28%, 13% respectively. With  $\beta$ - globin gen, 8 mutations were found, of which Cd17 accounted for the highest ratio with 42%, the figure for Cd41/42 and Cd26 were 34.5% and 8%. **Conclusion:** The percentages of Thalassemia and hemoglobinopathies carriers of six ethnic minorities in North – East area were high (22,1%). San Chay had highest prevalence of thalassemia carriers with  $\alpha^0$ -thal (14.9%) and  $\beta^0$ -thal (9.8%).

**Keywords:** Thalassemia, minority ethnic, North – East.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Thalassemia (thal) và huyết sắc tố (HST) là một bệnh di truyền lành tính dòng hồng cầu phổ biến nhất trên thế giới. Bệnh có liên quan đến nguồn gốc dân tộc, sự di cư nên phân bố rộng khắp tuy nhiên tỷ lệ mắc bệnh không đồng đều và có tính địa dư rõ rệt [2][9]. Các vùng miền núi là nơi tập trung chủ yếu của các dân tộc thiểu số với xu hướng kết hôn gần, kết hôn trong cùng một dân tộc nên có tỷ lệ bị bệnh và mang gen cao hơn các vùng khác [4]. Vì vậy, chúng tôi đã lựa chọn 6 dân tộc thiểu số thuộc vùng Đông Bắc để tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Khảo sát tình hình và xác định tỉ lệ mang gen bệnh Thalassemia, huyết sắc tố ở 6 dân tộc thiểu số thuộc vùng Đông Bắc”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 2.956 học sinh các trường THPT/THCS, dân tộc nội trú và những người dân khu vực lân cận thuộc 6 dân tộc thiểu số bao gồm: Tày, Nùng, Sán Chay, H'Mông, Dao và La Chí tại các tỉnh Hà Giang, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Sơn La với thời gian nghiên cứu từ

T1/2017 đến tháng 12/2017.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Đối tượng được nghiên cứu có cha và mẹ cùng dân tộc, tại thời điểm nghiên cứu không có biểu hiện nhiễm trùng, sốt hay mắc các bệnh lý khác

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Theo phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Đối tượng nghiên cứu có cha mẹ cùng dân tộc, tại thời điểm nghiên cứu

không có biểu hiện sốt, nhiễm trùng hay mắc các bệnh lý khác kèm theo.

- **Cỡ mẫu:** Tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

**Trong đó:**

- Mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$  có

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

Hệ số thiết kế: V do lựa chọn mẫu chuẩn nên chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế là 2

- p là tỉ lệ mang gen, có sự khác nhau giữa các dân tộc:

- Dân tộc Tày đã biết tỉ lệ mang gen với  $p = 0,27$ , cỡ mẫu tối thiểu là 332 người [3].

- Dân tộc H'Mông và La Chí có tỉ lệ kết hôn cận huyết  $\geq 10\%$ : ta có  $p = 0,25$  và  $\epsilon = 0,25$ , cỡ mẫu tối thiểu là 369 người.

- 3 dân tộc còn lại chưa biết tỉ lệ mang gen nên ta ước tính  $p = 0,2$  và  $\epsilon = 0,25$  vì vậy cỡ mẫu tối thiểu cần 492 người.

Tổng cỡ mẫu dự kiến là 2.546 người.

Trên thực tế, số mẫu nghiên cứu là 2.956 người, đảm bảo đủ cỡ mẫu theo yêu cầu.

- **Phương pháp tiến hành:**

Sau khi tiến hành chọn tỉnh có chủ đích dựa vào nơi những người dân tộc sinh sống tập trung đông nhất, chọn trường lớp nơi có học sinh thuộc dân tộc được nghiên cứu và



chọn đối tượng nghiên cứu. Tiến hành tập trung, tư vấn, thu thập thông tin cá nhân và lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu máu được phân tích tại viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương với các xét nghiệm:

1. Tổng phân tích tế bào bằng máy đếm tự động bằng nguyên lý laser.

2. Điện di huyết sắc tố bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

3. Phát hiện các đột biến gen globin bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR xác định đột biến gen Alpha globin (SEA, THAI, 3.7-4.2, C2delT, HbCs, HbQs) và Beta globin (Cd17, Cd 41/42, Cd 71/72, Cd 95, IVS1-1, -28-29, -88-90, Cd26 (HbE) và giải trình tự gen  $\alpha$ ,  $\beta$  globin (trong trường hợp không xác định được bằng PCR).

### 2.3. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán [4]:

- Đột biến  $\alpha^0$ -thal: Đột biến mất cả 2 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: - /  $\alpha\alpha$ ): SEA, THAI.

- Đột biến  $\alpha^+$ -thal: Là các đột biến làm mất 1 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu

gen: - $\alpha/\alpha$ ): 3.7, 4.2, c2delT, HbCs, HbQs.

- Đột biến  $\beta^0$ -thal: Là các đột biến làm mất chức năng gen  $\beta$ -globin: Cd17, Cd41/42, Cd 71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654.

- Đột biến  $\beta^+$ -thalassemia: đột biến làm giảm chức năng gen  $\beta$ -globin:-28,-29,-88, -99.

- Bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG->AAG).

**2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Mô tả dưới dạng phần trăm với các biến định lượng.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:** Nhà trường và học sinh thuộc đối tượng nghiên cứu được tư vấn về bệnh lý Thalassemia, giải thích ý nghĩa của nghiên cứu, đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân được bảo mật. Kết quả sàng lọc được thông tin lại cho đối tượng nghiên cứu. Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu chứ không nhằm mục đích nào khác.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Tỷ lệ người mang gen Thal/HST ở 6 dân tộc**

Dân tộc	Cỡ mẫu	Chung (n,%)	$\alpha^0$ - Thal		$\alpha^+$ - Thal		$\beta^0$ - Thal		$\beta^+$ Thal		HbE	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	(%)
Sán Chay	429	136(31,7%)	64	<b>14,9</b>	22	5,1	42	<b>9,8</b>	1	0,2	9	2,1
Tày	406	106(26,11%)	37	9,1	49	12,1	25	6,2	5	1,2	6	1,5
Nùng	760	188(24,74%)	69	9,1	86	11,3	42	5,5	2	0,3	6	0,8
Dao	538	137(25,46%)	55	<b>10,2</b>	46	8,6	50	<b>9,3</b>	1	0,2	3	0,6
La Chí	421	59 (14,01%)	14	3,3	29	6,9	17	4,0	0	0	0	0
H'Mông	402	27 (6,72%)	6	1,5	16	4,0	6	1,5	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	2956	<b>653</b> <b>(22,1%)</b>	245	8,3	248	8,4	182	6,15	9	0,3	24	0,8

**Nhận xét:** Tỷ lệ chung mang gen bệnh Thal/Huyết sắc tố là 22,1%. Trong đó dân tộc Sán Chay chiếm tỉ lệ cao nhất với 31,7%; sau đó là dân tộc Tày và Dao với tỉ lệ lần lượt 26,11%; 25,46%. Dân tộc Sán Chay có tỉ lệ mang gen gen  $\alpha^0$ -thal và  $\beta^0$ -thal cao nhất trong 6 dân tộc lần lượt là 14,9% và 9,8%. Dân Tộc La Chí và H'Mông có tỉ lệ mang gen thalassemia thấp nhất.

**Bảng 3.2. Tỷ lệ % các kiểu gen alpha thalassemia ở từng dân tộc**

Kiểu gen	DÂN TỘC						Chung	
	Sán Chay (n,%)	Tày (n,%)	Nùng (n,%)	Dao (n,%)	La Chí (n,%)	H'Mông (n,%)	n	Tỷ lệ % trong các kiểu gen đột biến
-- <sup>SEA</sup> / $\alpha\alpha$	61 (72,6)	34 (40,5)	63 (42)	53 (53)	14 (32,6)	5 (22,7)	230	47,62
- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$		24 (28,6)	41 (27,3)	20 (20)	21 (48,8)	16 (72,7)	122	25,26
- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	15 (17,9)	10 (11,9)	13 (8,7)	18 (18)	7 (16,3)		63	13,05
$\alpha^{Cs}$ / $\alpha\alpha$	3 (3,6)	12 (14,3)	21 (14)	6 (6)			42	8,7
-- <sup>SEA</sup> /- $\alpha^{3.7}$	2 (2,4)	2 (2,4)	3 (2)	1 (1)			8	1,65
- $\alpha^{3.7}$ /- $\alpha^{3.7}$			2 (1,3)				2	0,41
-- <sup>THAI</sup> / $\alpha\alpha$	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (0,7)	1 (1)		1 (4,5)	5	1,04
- $\alpha^{3.7}$ /- $\alpha^{4.2}$		1 (1,2)	1 (0,7)		1 (2,3)		3	0,62
-- <sup>SEA</sup> / $\alpha^{Cs}$ $\alpha$			2 (1,3)				2	0,41
- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha^{Cs}$ $\alpha$			2 (1,3)				2	0,41
$\alpha^{Qs}$ / $\alpha\alpha$	1 (1,2)		1 (0,7)				2	0,41
- $\alpha^{C2delT}$ / $\alpha\alpha$	1 (1,2)			1 (1)			2	0,41
<b>Tổng</b>	<b>84 (100)</b>	<b>84 (100)</b>	<b>150 (100)</b>	<b>100 (100)</b>	<b>43 (100)</b>	<b>22 (100)</b>	<b>483</b>	<b>100</b>

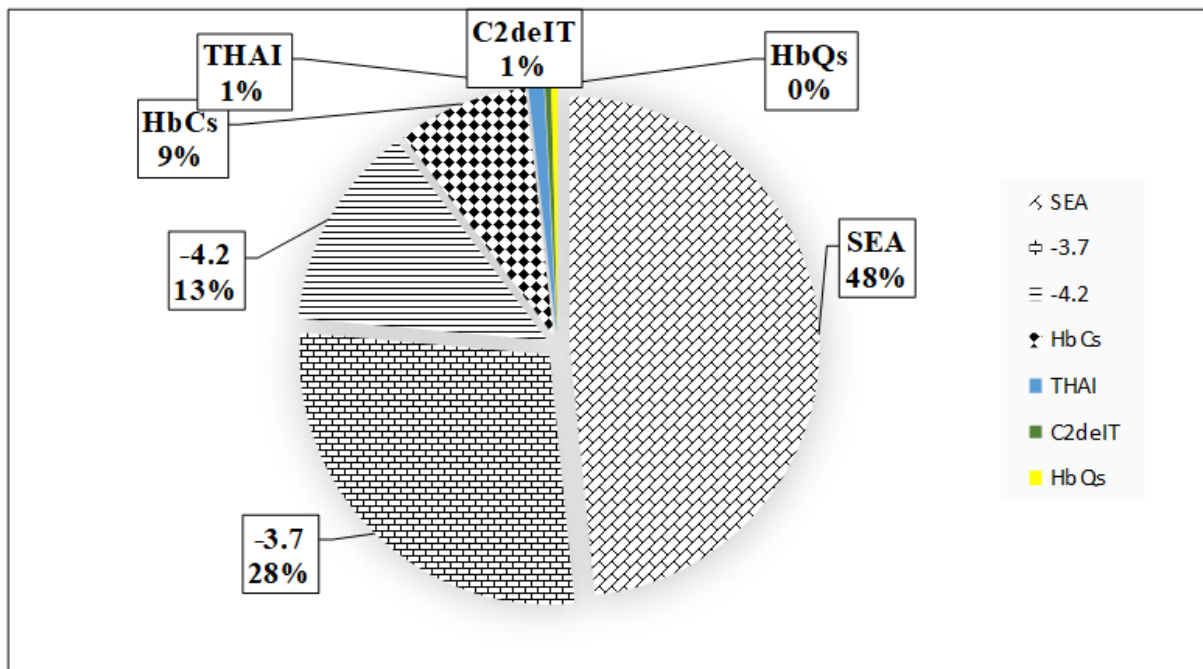
**Nhận xét:** Có 12 kiểu gen  $\alpha$ -globin, kiểu --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ , - $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ -,  $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$  là 3 dạng hay gặp nhất với tỉ lệ lần lượt 47,62 %; 25,26% và 13,05%.

**Bảng 3.3. Tỷ lệ % các kiểu đột biến gen beta globin ở từng dân tộc**

Kiểu gen	DÂN TỘC						Chung	
	Sán Chay (n,%)	Tày (n,%)	Nùng (n,%)	Dao (n,%)	La Chí (n,%)	H'Mông (n,%)	n	Tỷ lệ % trong các kiểu gen đột biến
$\beta^{Cd17}$ / $\beta$	15 (34,9)	14 (38,9)	25 (50)	19 (35,8)	6 (35,3)	6 (100)	85	41,46
$\beta^{Cd41/42}$ / $\beta$	17 (39,5)	8 (22,2)	15 (30)	20 (37,7)	11 (64,7)		71	34,63

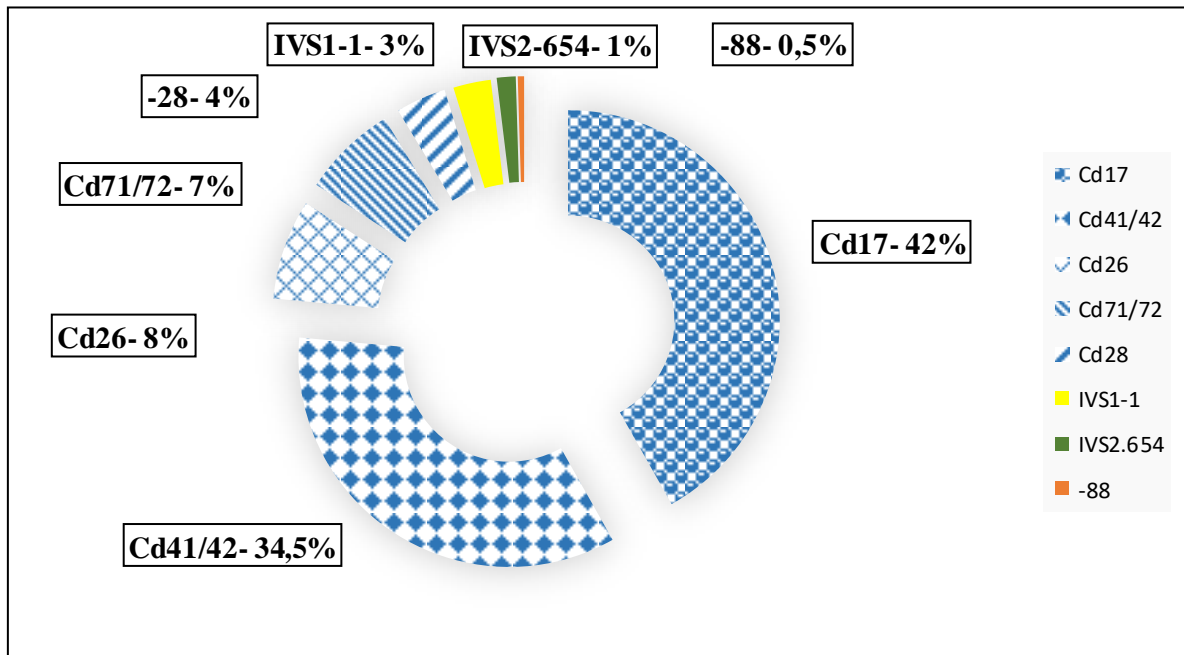
$\beta^{Cd71/72}/\beta$	9 (20,9)	1 (2,8)	2 (4)	3 (5,7)			15	<b>7,32</b>
$\beta^{Cd26}/\beta$		5 (13,9)	6 (12)	2 (3,8)			13	6,34
$\beta^{-28}/\beta$	1 (2,3)	5 (13,9)	2 (4)				8	3,91
$\beta^{IVS1-1}/\beta$		2 (5,6)		4 (7,5)			6	2,92
$\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$				1 (1,9)			1	0,49
$\beta^{IVS2-654}/\beta$	1 (2,3)			2 (3,8)			3	1,46
$\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$		1 (2,8)					1	0,49
$\beta^{-88}/\beta$				1 (1,9)			1	0,49
$\beta^{Cd17}/\beta^{Cd41/42}$				1 (1,9)			1	0,49
<b>Tổng</b>	<b>43 (100)</b>	<b>36 (100)</b>	<b>50 (100)</b>	<b>53 (100)</b>	<b>17 (100)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>205</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Kiểu gen đột biến  $\beta^{Cd17}/\beta$  chiếm tỉ lệ cao nhất trong 11 đột biến phát hiện được ở 6 dân tộc với tỉ lệ là 41,46%. Sau đó lần lượt là gen đột biến  $\beta^{Cd41/42}/\beta$  chiếm 34,63% và  $\beta^{Cd71/72}/\beta$  với 7,32%.



**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các allen đột biến Alpha globin của 6 dân tộc thiểu số khu vực Đông Bắc Bộ**

**Nhận xét:** Trong nhóm 6 dân tộc thiểu số nghiên cứu thuộc vùng Đông Bắc Bộ phát hiện có 7 allen đột biến  $\alpha$ -Thal, trong đó đột biến gen SEA chiếm tỉ lệ cao nhất chiếm 48%. 3 đột biến THAI, HbQs, C2deIT chiếm tỉ lệ rất nhỏ xấp xỉ 2%.



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các allen đột biến Beta globin của 6 dân tộc thiểu số khu vực Đông Bắc Bộ**

**Nhận xét:** Đột biến Cd17, Cd41/42 là chủ yếu trong nhóm đột biến gen Beta globin với tỉ lệ lần lượt là 42% và 34,5%. Đột biến HbE có tỉ lệ là 8%.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 6 dân tộc thiểu số sinh sống ở khu vực Đông Bắc Bộ bao gồm dân tộc Tày (Lạng Sơn, Cao Bằng, Bắc Kạn, Thái Nguyên, Bắc Giang, Tuyên Quang), Nùng (Lạng Sơn, Cao Bằng, Bắc Kạn, Thái Nguyên, Bắc Giang, Tuyên Quang), Sán Chay sinh sống chủ yếu tại Tuyên Quang, Bắc Giang, Thái Nguyên. 3 dân tộc còn lại là dân tộc Dao, La Chí và H'Mông sinh sống ở cả 2 vùng là Đông Bắc và Tây Bắc Bộ phân bố chủ yếu ở tỉnh Hà Giang, đặc biệt là dân tộc La Chí với 92% số người sinh sống ở tỉnh này [1]. Mặc dù các dân tộc có tên gọi, nền văn hóa và phong tục tập quán khác nhau nhưng các dân tộc này vẫn có những đặc điểm tương tự nhau. Xét về phương diện ngôn ngữ cả 6 dân tộc này đều dung chung

bộ ngôn ngữ là hệ ngôn ngữ Hán – Tạng [10]. Người ta đã tìm thấy mối quan hệ sâu sắc giữa dân tộc Tày và Nùng của Việt Nam với dân tộc Tráng của tỉnh Quảng Tây; giữa dân tộc Sán Chay với người Cao Lan của Trung Quốc [6]. Chính vì những yếu tố nêu trên nên có nhiều đặc điểm tương đồng giữa 6 dân tộc trên với các dân tộc thuộc miền Nam Trung Quốc đặc biệt ở các tỉnh Quảng Tây, Vân Nam.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy cả 6 dân tộc thiểu số được khảo sát đều có người mang gen Thal/HST. Tỷ lệ mang gen Thal/HST chung của các dân tộc là 22,1%, trong đó  $\alpha$ -thal là 16,7%,  $\beta$ -thal là 6,45% và HbE là 0,8%. Có 4/6 dân tộc có tỷ lệ mang gen Thal/HST > 20%, dân tộc Sán Chay tỉ lệ mang gen Thal/HST trên 30%. Kết quả này

cũng tương tự như với nghiên cứu của Sheng He ở miền Nam Trung Quốc năm 2018, nghiên cứu trên 130.000 người cho thấy tỷ lệ mang gen thalassemia là 19,1%, trong đó  $\alpha$ -thal là 12,5%,  $\beta$ -thal 5,1% [8]. Nghiên cứu của Bing Li nghiên cứu trên gần 29.000 người ở Quảng Đông – Trung quốc năm 2014, tỷ lệ mang gen thalassemia là 16,45%, trong đó tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal là 12,03%,  $\beta$ -thal là 3,8% [5].

Kết quả ở bảng 3.1 và bảng 3.2 cho thấy ở nhóm mang gen  $\alpha$ -thal, tỷ lệ chung của  $\alpha^0$ -thal là 8,3% và  $\alpha^+$ -thal là 8,4%. Với các kiểu đột biến đa dạng chúng tôi phát hiện ra 12 kiểu đột biến gen alpha globin, trong đó các kiểu gen  $--^{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  là nhiều nhất tỷ lệ lần lượt là 47,62 %; 25,26% và 13,05%. Và trong các đột biến của gen  $\alpha$ -globin chúng tôi phát hiện được 7 loại allen đột biến là SEA (48%), -3.7 (28%); -4.2 (13%); HbCs (9%); THAI (1%) (Biểu đồ 3.1). Như vậy với 4 kiểu đột biến trên đã chiếm 99% các alen đột biến trên gen  $\alpha$ -globin. Tỷ lệ các kiểu đột biến trong nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của Sheng Hi ở miền Nam Trung Quốc, tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal là 12,5%, với tỷ lệ đột biến là  $--^{SEA}$  (51,9%),  $-\alpha^{3.7}$  (19,9%),  $\alpha^{CS}\alpha$  (10,58%),  $-\alpha^{4.2}$  (8,13%) [7]. Có sự khác nhau rất rõ rệt về tỷ lệ mang gen và kiểu đột biến gen  $\alpha$ -Thal giữa 6 dân tộc này, cụ thể các dân tộc có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thal cao như dân tộc Sán Chay (14,9%), Dao (10,2%), Tày và Nùng (9,1%); dân tộc La Chí và H'Mông chiếm tỷ lệ thấp, lần lượt là 3,3% và 1,5%.

Về đặc điểm mang gen  $\beta$ - globin trong nghiên cứu này, bảng 3.1 và 3.3 cho thấy có

6,45% đối tượng nghiên cứu mang gen  $\beta$ -thal, trong đó tỷ lệ  $\beta^0$ -thal là 6,15%,  $\beta^+$ -thal là 0,3% và HbE là 0,8%. Tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thal cao ở dân tộc Sán Chay (9,8%) và Dao (9,3%), dân tộc Nùng và Tày chiếm ít hơn với tỉ lệ lần lượt là 5,5% và 6,2%. Các kiểu đột biến trên gen  $\beta$ -globin ở bảng 3.4, với 8 loại đột biến có 205 allen đột biến gồm 189 đột biến  $\beta$ -thal và 16 đột biến HbE. Đột biến  $\beta^0$ -thal gồm 5 loại đột biến Cd17, Cd41/42, Cd71/72, IVS1-1, IVS2-654; đột biến  $\beta^+$ -thal gồm đột biến -28, -88. Với 6 đột biến  $\beta$ -globin gây ra 96% các alen đột biến trên gen  $\beta$ -globin là Cd17 (42%), Cd41/42 (34,5%), Cd26 (8%), Cd71/72 (7%), -28 (4%). Tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thal và các kiểu đột biến này khá tương đồng với nghiên cứu ở miền nam Trung Quốc, tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thal là 5,1%, trong đó 2 đột biến chính là Cd41/42 (43,31%), Cd17 (34,58%), tiếp đến là đột biến Cd71/72 (4,25%), -28 (3,9%) [7].

Các kết quả trên cho thấy các đột biến  $\alpha^0$ -thal và  $\beta^0$ -thal có tỷ lệ khá cao ở 4 dân tộc bao gồm Sán Chay, Dao, Tày và Nùng. Theo những nghiên cứu về đặc điểm và phong tục kết hôn của 4 dân tộc trên; ta biết dân tộc Sán Chay ít khi kết hôn với người cùng dân tộc và có sự tự do trong việc tìm bạn đời; dân tộc Dao có nếp sống là mong muốn kết hôn trong cộng đồng để duy trì được ngôn ngữ và phong tục tập quán của mình; còn với dân tộc Tày, Nùng không có nguyên tắc kết hôn khắt khe và cũng tương tự như dân tộc Sán Chay là được tự do tìm hiểu lẫn nhau. Tuy nhiên, do đa số những người dân tộc thiểu số chỉ làm việc và sinh sống tại địa phương nên họ thường kết hôn trong cùng địa phương. Chính vì những đặc điểm sinh sống đặc thù

và với tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia cao trong cộng đồng các dân tộc ở Đông Bắc, nên ở các dân tộc này, khả năng hai người cùng mang gen bệnh thalassemia kết hôn với nhau cao, nếu 2 người cùng mang gen  $\beta^0$ -thal thì họ sẽ có nguy cơ sinh con mắc thể nặng của Beta Thalassemia, với thể bệnh này bệnh nhân phát hiện thiếu máu khi mới chỉ vài tháng tuổi và sẽ phải truyền máu suốt đời. Còn nếu 2 người cùng mang gen  $\alpha^0$ -thal thì con sinh ra sẽ có thể sẽ bị phù thai – thể bệnh nặng nhất của Alpha Thalassemia. Qua phân tích những đặc điểm mang gen Thal/HST của 4 dân tộc thiểu số trên ta thấy tỷ lệ mang gen cao. Bốn dân tộc bao gồm Sán Chay, Dao, Tày, Nùng có tỉ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thal và  $\beta^0$ -thal cao nên rất cần sự quan tâm của cộng đồng để nâng cao nhận thức về bệnh, điều kiện về chăm sóc y tế để giúp người dân hạn chế việc sinh ra những đứa trẻ bị bệnh Thalassemia.

Dân tộc H'Mông có số dân gần 1,4 triệu người có tỉ lệ người mang các đột biến gen Alpha và Beta globin thấp nhất trong 6 dân tộc nghiên cứu. Người H'Mông thường sống riêng biệt thành bản trên các núi cao có xu hướng kết hôn trong cùng dân tộc. Dân tộc La Chí là dân tộc có số dân đứng thứ 37/54 dân tộc ở Việt Nam với số dân là khoảng 15000 người (theo điều tra của Tổng cục dân số năm 2019) [1]. Dân tộc La Chí cư trú ở 38/63 tỉnh thành, nhưng 92% người dân tộc sống ở các xã Bản Phùng, Bản Dú và Bản Máy của các huyện Xín Mần, Hoàng Su Phì (tỉnh Hà Giang), những bản này nằm rất xa các đường lớn, người dân thường chỉ làm việc tại địa phương và nguyên tắc kết hôn là trong nội bộ dân tộc. Có lẽ do đặc điểm sinh

sống và kết hôn của H'Mông và La Chí khép kín nên tỷ lệ mang gen của 2 dân tộc này vẫn duy trì ở mức thấp mặc dù các dân tộc khác ở cùng tỉnh, huyện như dân tộc Sán Chay, Tày, Nùng, Dao có tỷ lệ mang gen cao.

## V. KẾT LUẬN

Bước đầu khảo sát tình hình mang gen Thal/HST trong khu vực Đông Bắc Bộ với 6 dân tộc ít người cho thấy tỉ lệ mang gen chung khá cao chiếm 22,1%, dân tộc Sán Chay chiếm tỉ lệ cao nhất là 31,7%, dân tộc Tày 26,11%, dân tộc Dao 25,46%, dân tộc Nùng 24,74%, dân tộc La Chí 14,01% và dân tộc H'Mông 6,72%.

Tỷ lệ mang gen  $\alpha$  – thal là 16,7% với 7 kiểu đột biến gen trong đó đột biến SEA và 3.7 chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 48% và 28%.

Tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thal chiếm 6,45% và HbE là 0,8%. Với 8 đột biến  $\beta$ -thal là Cd26, Cd 17, Cd41/42, Cd71/72, -28, IVS1-1, IVS2.654 và -88 thì 3 đột biến phổ biến nhất là Cd17 (42%), Cd41/42 (34,5%) và Cd26 (8%).

Tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia có sự khác nhau giữa các dân tộc sinh sống trong cùng khu vực có liên quan đến đặc điểm sinh sống và kết hôn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kết quả toàn bộ Tổng điều tra dân số 2019.** p. 44. Trung tâm Tư liệu và Dịch vụ Thống kê, Tổng cục Thống kê, 19/12/2019.
2. **Nguyễn Anh Trí (2013)**, Hỏi đáp về bệnh tan máu bẩm sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
3. **Nguyễn Kiều Giang, Nguyễn Tiến Dũng, Bùi Thị Thu Hương và cộng sự. (2016).** Thực trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh

- ở phụ nữ dân tộc Tày tại huyện Định Hóa tỉnh Thái Nguyên. Y học Việt Nam, 448, 13–20.
4. **Phạm Quang Vinh và Nguyễn Hà Thanh (2018)**. Bệnh Hemoglobin di truyền. Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 204-233.
  5. **Bing Li<sup>1,2</sup>, Xiao-zhuang Zhang (2014)**. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China. Li et al. BMC Public Health 2014, 14:905.
  6. **Edmondson, Jerold A. and Gregerson, Kenneth J. (2007)**. The Languages of Vietnam: Mosaics and Expansions, Language and Linguistics Compass, 1/6: 730.
  7. **He S, Li J (2018)**. Molecular characterization of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia in the Yulin region of Southern China. Gene. 2018 May 20;655:61-64. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.058. Epub 2018 Feb 23.
  8. **John Old, Cornelis L., Harteveld Joanne, et al. (2012)**. Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume II (2012), Thalassemia International Federation, 2<sup>nd</sup> edition.
  9. **Modell B. và Darlison M. (2008)**. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health organ, **86(6)**, 480-487.
  10. **Ostapirat W. (2005)**. "Kra-dai and Austronesian: notes on phonological correspondences and vocabulary distribution." tr. 107–131 trong Sagart L., Blench R. & Sanchez-Mazas A. The peopling of East Asia: putting together archaeology, linguistics and genetics. London/New York: Routledge-Curzon.

## NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH MANG GEN BỆNH THALASSEMIA VÀ HUYẾT SẮC TỔ Ở 7 DÂN TỘC THIỂU SỐ THUỘC KHU VỰC TÂY BẮC VIỆT NAM

Bạch Quốc Khánh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>1</sup>, Ngô Mạnh Quân<sup>1</sup>,  
Vũ Hải Toàn<sup>1</sup>, Lê Khánh Quỳnh<sup>1</sup>, Lê Thị Thu Huyền<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Dinh<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Trí<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỉ lệ mang gen bệnh Thalassemia, huyết sắc tố ở 7 dân tộc thiểu số thuộc khu vực Tây Bắc. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích trên đối tượng là 3037 người thuộc 7 dân tộc thiểu số: Hà Nhì, Lự, La Hù, La Ha, Lào, Xinh Mun, Giáy từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ chung mang gen Thalassemia và huyết sắc tố là 29,6%. Tỷ lệ người mang gen  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia và HbE lần lượt là 17,4%; 6,4% và 10,5%, tỷ lệ mang đồng thời gen  $\alpha$ - và  $\beta$ -thalassemia là 4,6%. Có 5 kiểu đột biến trên gen  $\alpha$ -globin. Trong đó tỷ lệ đột biến SEA cao nhất (47,9%). Có 6 đột biến trên gen  $\beta$ -globin, đột biến Cd26 chiếm 65,6%. **Kết luận:** Tỷ lệ mang gen Thalassemia và huyết sắc tố của 7 dân tộc thiểu số khu vực Tây Bắc là khá cao. Các dạng đột biến trên gen  $\alpha$ -globin và  $\beta$ -globin đều rất đa dạng và có sự khác nhau giữa các dân tộc trong cùng một khu vực.

**Từ khóa:** Thalassemia, dân tộc thiểu số, khu vực Tây Bắc.

### SUMMARY

#### STUDY ON THALASSEMIA/ HEMOGLOBINOPATHY IN 7 ETHNIC MINORITIES IN NORTHWEST VIETNAM

**Objective:** To determine the prevalence of thalassemia/other hemoglobin disorders carriers, genotype among people of 7 ethnic minorities in northwest Vietnam region.

**Methodology:** A descriptive study was conducted from January to December 2017, 3037 people of 7 ethnic minorities in northwest Vietnam.

**Result:** The prevalence of thalassemia/other hemoglobin disorders in 7 ethnic minorities in northwest Vietnam region was 29.6%, including 17.4% subjects with  $\alpha$ -thalassemia carriers; 6.4% subjects with  $\beta$ -thalassemia carrier; 10.5% with HbE and 4.6% with both  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia. There are 5  $\alpha$ -thalassemia mutations and 11 genotype were identified in the  $\alpha$ -thalassemia subjects, with the common  $\alpha$ -thalassemia mutations being SEA mutation (47.9%). There are 6  $\beta$ -thalassemia mutations and 11 genotype were characterized in the  $\beta$ -thalassemia, with the common  $\beta$ -thalassemia mutations being Cd26 mutation (65.6%).

**Keywords:** Thalassemia, minorities ethnic, northwest Vietnam region.

<sup>1</sup>Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021



## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là nhóm bệnh huyết sắc tố di truyền có tỷ lệ cao trên Thế giới và Việt Nam. Bệnh có tính dân tộc và địa dư rõ rệt. Việt Nam là quốc gia có đa dân tộc sinh sống. Hiện nay, còn rất nhiều dân tộc thiểu số mà chưa có số liệu về tình hình mang gen thalassemia/huyết sắc tố. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn 7 dân tộc chỉ sinh sống ở Tây Bắc và có số dân từ 5000 đến 250.000 để tìm hiểu về đặc điểm mang gen bệnh Thalassemia/huyết sắc tố, với mục tiêu: “Xác định tỉ lệ mang gen bệnh Thalassemia, huyết sắc tố ở 7 dân tộc Xinh Mun, Hà Nhì, Lào, La Hủ, La Ha, Lự, Giáy”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

3.037 người thuộc 7 dân tộc: Xinh Mun, Hà Nhì, Lào, La Hủ, La Ha, Lự, Giáy tại 3 tỉnh Lào Cai, Lai Châu, Sơn La. Nghiên cứu tiến hành từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Đối tượng nghiên cứu có cha mẹ cùng dân tộc, tại thời điểm nghiên cứu không có biểu hiện sốt, nhiễm trùng hay mắc các bệnh lý khác kèm theo.

- **Cỡ mẫu:** Được tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ:

$$n = Z_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

• Với mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$  có  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

• Hệ số thiết kế do lựa chọn mẫu chuẩn nên chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế là 2

• p là tỉ lệ mang gen bệnh khác nhau giữa các dân tộc.

• Dân tộc La Ha, La Hủ có dân số  $\geq 5.000$  người và  $< 10.000$  người:  $p = 0,25$ ,  $\epsilon = 0,25$ .

• 5 dân tộc thiểu số còn lại ước tính tỉ lệ mang gen  $p = 0,20$  ( $\epsilon = 0,25$ ).

• Tổng cỡ mẫu dự kiến là 3.022 người, trên thực tế số mẫu đạt tiêu chuẩn nghiên cứu là 3.037 người.

- **Phương pháp thu thập số liệu nghiên cứu và kỹ thuật thực hiện:** Phương pháp chọn mẫu được tiến hành qua 3 bước: 1) Lựa chọn tỉnh, 2) Lựa chọn trường học/xã phường, 3) Lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

- **Các xét nghiệm được thực hiện tại Viện Huyết học – Truyền máu TW.**

• Tổng phân tích tế bào máu bằng nguyên lý lazer trên máy đếm tế bào tự động.

• Xác định thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật HPLC trên máy Ultra<sup>2</sup>, hãng Trinity Biotech.

• Xác định đột biến gen globin bằng phương pháp PCR với các đột biến phổ biến:

▪ Các đột biến trên gen Beta globin: Cd17, Cd41/42, Cd26, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2.654, -28, -88, -90.

▪ Các đột biến trên gen Alpha globin: SEA, THAI, 3.7, 4.2, HbCs, HbQs, C2delT

• Xác định đột biến gen Alpha globin và Beta globin bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger với các mẫu không xác định được các đột biến trên.

**2.3. Một số tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:**

• Đột biến  $\alpha^0$ -thal: là các đột biến mất cả 2 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: --/ $\alpha\alpha$ ), như đột biến SEA, THAI;

- Đột biến  $\alpha^+$ -thal: là các đột biến làm mất 1 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen:  $-\alpha/\alpha$ ), như đột biến: 3.7, 4.2, c2delT, HbCs, HbQs.

- Đột biến  $\beta^0$ -thal: là các đột biến làm mất chức năng gen  $\beta$ -globin, gồm đột biến Cd17, Cd41/42, Cd 71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654.

- Đột biến  $\beta^+$ -thalassemia là các đột biến làm giảm chức năng gen  $\beta$ -globin khi xác định có đột biến -28, -29, -88, -90.

- Mang gen bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG->AAG) [1].

**2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Mô tả dưới dạng phần trăm các biến định lượng.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:** Đối tượng được tư vấn trước, tự nguyện tham gia nghiên cứu hoặc có sự đồng ý của gia đình. Các kết quả nghiên cứu được mã hóa, đảm bảo bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở của Viện Huyết học – Truyền máu TW tháng 01/2017.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Tỷ lệ mang gen thalassemia/bệnh HST ở 7 dân tộc thiểu số vùng Tây Bắc**

Cỡ mẫu	Số người mang gen thal/HST (n, %)	Số người mang gen $\alpha$ -thal (n,%)	Số người mang gen $\beta$ – globin đột biến		Số người có phối hợp 2 đột biến $\alpha$ -globin và $\beta$ -globin (n,%)
			$\beta$ -thal (n,%)	HbE (n,%)	
Xinh Mun (n=254)	176 (69,3%)	48 (18,9%)	16 (6,3%)	155 (61%)	43 (16,9%)
Lào (n=546)	254 (46,5%)	172 (31,5%)	51 (9,3%)	84 (15,4%)	52 (9,5%)
Lự (n=403)	168 (41,7%)	115 (28,5%)	35 (8,7%)	41 (10,2%)	23 (5,7%)
La Ha (n=369)	135 (36,6%)	78 (21,1%)	35 (9,5%)	35 (9,5%)	10 (2,7%)
Hà Nhì (n=593)	11 (1,9%)	8 (1,4%)	3 (0,5%)	0	0
La Hủ (n=429)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	0
Giáy (n=443)	154 (34,8%)	107 (n=24,2%)	54 (12,2%)	4 (0,9%)	11 (2,5%)
<b>Tổng cộng (n=3037)</b>	<b>899 (29,6%)</b>	<b>529 (17,4%)</b>	<b>194 (6,4%)</b>	<b>319 (10,5%)</b>	<b>139 (4,6%)</b>

**Nhận xét:** Trong 3037 người, có 899 người chiếm 29,6% mang gen thalassemia/bệnh HST. Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia là 17,4%, mang gen HbE là 10,5%, mang gen  $\beta$ -thalassemia là 6,4%.

**Bảng 3.2. Tỷ lệ các kiểu gen thalassemia ở 7 dân tộc thiểu số vùng Tây Bắc**

Dân tộc	$\alpha^0$ - thal (n,%)	$\alpha^+$ - thal (n,%)	$\beta^0$ - thal (n,%)	$\beta^+$ - thal (n,%)	HbE (n,%)
Xinh Mun (n=254)	47 (18,5%)	1 (0,4%)	0	16 (6,3%)	155 (61%)
Lào (n=546)	60 (11%)	120 (22%)	39 (7,1%)	12 (2,2%)	84 (5,4%)
Lự (n=403)	66 (16,4%)	53 (13,2%)	33 (8,2%)	2 (0,5%)	41 (10,2%)
La Ha (n=369)	47 (12,7%)	35 (9,5%)	35 (9,5%)	0	35 (9,5%)
Hà Nhì (n=593)	3 (0,5%)	5 (0,8%)	0	3 (0,5%)	0
La Hủ (n=429)	0	1 (0,2%)	0	0	0
Giáy (n=443)	51 (11,5%)	59 (13,3%)	51 (11,5%)	3 (0,7%)	0
<b>Tổng cộng (n=3037)</b>	277 (9,1%)	274 (9%)	158 (5,2%)	36 (1,2%)	315 (10,4%)

**Nhận xét:** Một số dân tộc có tỷ lệ kiểu gen  $\alpha^0$ -thal cao như Xinh Mun (18,5%), Lự (16,2%), La Ha (12,7%), Lào (11%). Dân tộc Lào, Lự, La Ha có tỷ lệ kiểu gen  $\beta^0$ -thal cao (7,1% - 9,5%), dân tộc Xinh Mun có tỷ lệ có HbE rất cao (61%).

**Bảng 3.3. Đặc điểm các đột biến trên gen  $\alpha$ -globin**

Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ % trong các kiểu gen đột biến	Tỷ lệ % trong đối tượng nghiên cứu	Alen đột biến	Số lượng	Tỷ lệ % trong các alen đột biến
-- <sub>SEA</sub> / $\alpha\alpha$	253	47,8%	8,3%	SEA	272	47,9%
- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	164	31%	5,4%	3.7	215	37,9%
- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	46	8,7%	1,4%	4.2	50	8,8%
$\alpha^{Cs}$ / $\alpha\alpha$	25	4,7%	0,8%	HbCs	29	5,1%
-- <sub>SEA</sub> /- $\alpha^{3.7}$	15	2,8%	0,5%	THAI	2	0,3%
- $\alpha^{3.7}$ /- $\alpha^{3.7}$	16	3%	0,5%			
-- <sub>THAI</sub> / $\alpha\alpha$	2	0,4%	0,1%			
- $\alpha^{3.7}$ / - $\alpha^{4.2}$	2	0,4%	0,1%			
-- <sub>SEA</sub> / $\alpha^{Cs}$ $\alpha$	2	0,4%	0,1%			
-- <sub>SEA</sub> /- $\alpha^{4.2}$	2	0,4%	0,1%			

$-\alpha^{3.7}/\alpha^{Cs}\alpha$	2	0,4%	0,1%			
<b>Tổng số đối tượng mang gen đột biến</b>	529	100%	17,4%	<b>Tổng alen đột biến</b>	568	100%
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ (bình thường)	2508		82,6%			
<b>Tổng cộng</b>	<b>3037</b>		<b>100%</b>			

**Nhận xét:** Có 529 người mang gen đột biến  $\alpha$ -globin chiếm 17,4% trong tổng số đối tượng nghiên cứu, có 11 kiểu gen, kiểu gen  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  có tỷ lệ cao nhất chiếm 47,8%. Tổng số alen đột biến là 568 với 5 kiểu alen, alen đột biến SEA chiếm tỷ lệ cao nhất 47,9%.

**Bảng 3.4. Đặc điểm các đột biến trên gen  $\beta$ -globin**

Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ % trong các kiểu gen đột biến	Tỷ lệ % trong các đối tượng nghiên cứu	Alen đột biến	Số lượng	Tỷ lệ % trong các alen đột biến
$\beta^{Cd26}/\beta$	258	51,4%	8,5%	Cd26	369	65,6%
$\beta^{Cd17}/\beta$	57	11,4%	1,9%	Cd41/42	53	9,4%
$\beta^{Cd41/42}/\beta$	52	10,4%	1,7%	-28	36	6,4%
$\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$	50	10%	1,6%	Cd17	60	10,7%
$\beta^{Cd71/72}/\beta$	42	8,4%	1,4%	Cd71/72	43	7,6%
$\beta^{-28}/\beta$	30	6%	1%	IVS1-1	2	0,3%
$\beta^{-28}/\beta^{Cd26}$	6	1,2%	0,2%			
$\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$	3	0,6%	0,1%			
$\beta^{Cd41/42}/\beta^{Cd26}$	1	0,2%	0,03%			
$\beta^{Cd71/72}/\beta^{Cd26}$	1	0,2%	0,03%			
$\beta/\beta^{IVS1-1}$	2	0,4%	0,06%			
<b>Tổng số đối tượng mang gen đột biến</b>	502	100%	16,5%	<b>Tổng alen đột biến</b>	563	100%
$\beta/\beta$ (bình thường)	2535		83,5%			
<b>Tổng số</b>	<b>3037</b>		<b>100%</b>			

**Nhận xét:** Có 502 người mang gen đột biến  $\beta$ -globin, chiếm 16,5% trong tổng số đối tượng nghiên cứu. Với 11 kiểu gen, kiểu gen  $\beta^{Cd26}/\beta$  có tỷ lệ cao nhất chiếm 51,4%,  $\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$  có 50 người. Tổng số alen đột biến là 563 với 6 kiểu đột biến, đột biến Cd26 với tỷ lệ 10%, chiếm tỷ lệ cao nhất là 65,6%. Có 4 kiểu đột biến  $\beta^0$ /thal là Cd17, Cd41/42, Cd71/72, IVS1-1.

#### IV. BÀN LUẬN

Tây Bắc là khu vực sinh sống của trên 20 dân tộc người Việt. Do có địa hình núi cao và chia cắt sâu, các dân tộc thiểu số sinh sống khá tập trung, với xu hướng kết hôn gần trong cộng đồng cùng nơi sinh sống, trong cùng một dân tộc. Các tỉnh Lào Cai, Lai Châu có biên giới với Trung Quốc; Sơn La có biên giới với Lào.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy tất cả 7 dân tộc được khảo sát đều có người mang gen bệnh thalassemia và bệnh HST. Tỷ lệ mang gen thalassemia và bệnh HST chung của 7 dân tộc là 29,6%, trong đó  $\alpha$ -thalassemia là 17,4%,  $\beta$ -thalassemia là 6,4% và HbE là 10,5%. Có năm dân tộc có tỷ lệ mang gen bệnh cao trên 30% là Xinh Mun (69,3%), Lào (46,5%), Lự (41,7%) và La Ha (36,6%), Giáy (34,8%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu ở miền Nam Trung Quốc năm 2018 trên 130.318 người cho thấy tỷ lệ mang gen thalassemia là 19,1%, trong đó  $\alpha$ -thalassemia là 12,5%,  $\beta$ -thalassemia 5,1% [2].

Có 5 dân tộc có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thal cao như Xinh Mun (18,5%), Lự (16,2%), La Ha (12,7%), Giáy (11,5%), Lào (11%), là điều rất đáng lo ngại. Vì đột biến  $\alpha^0$ -thal là đột biến mất đoạn cả 2 gen  $\alpha 1$  và gen  $\alpha 2$ , như (--<sup>SEA</sup>, --<sup>THAI</sup>), đột biến này làm mất tổng hợp chuỗi  $\alpha$ -globin. Nếu cả 2 vợ chồng cùng có kiểu đột biến này, mỗi khi sinh con, có 25% khả năng con mang cả gen bệnh của bố và gen bệnh của mẹ, con có kiểu gen (--<sup>SEA</sup>/--<sup>SEA</sup>). Với kiểu gen bệnh gen (--<sup>SEA</sup>/--<sup>SEA</sup>) thì cơ thể không tổng hợp được chuỗi  $\alpha$ -globin. Trong thời kỳ bào thai, 4 chuỗi  $\gamma$ -globin kết hợp với nhau tạo HbBart's ( $\gamma_4$ ). HbBart's có

ái lực cao với oxy nên không nhả oxy tại tổ chức vì vậy các tổ chức sẽ bị thiếu oxy. Với đặc điểm hoạt động của gen globin, khi thai ở 3 tháng cuối thai kỳ, không còn huyết sắc tố phôi thai Portland2 ( $\xi_2\gamma_2$ ) nữa. Nếu thai nhi bị mất cả 4 gen  $\alpha$ -globin, cơ thể thai nhi chỉ có HbBart's ( $\gamma_4$ ) và HbH ( $\beta_4$ ), lúc đó thai sẽ bị thiếu oxy rất nặng dẫn đến suy tim, phù rau thai gây tử vong ở 3 tháng cuối thai kỳ hoặc ngay sau sinh. Thai nhi bị phù có thể gây tình trạng nhiễm độc thai nghén cho người mẹ và có thể tử vong nếu không được khám, xét nghiệm và điều trị kịp thời. Theo nghiên cứu tại Quảng Tây - Trung Quốc với dân số 78 triệu người, chỉ có 4,1% người mang gen đột biến (--<sup>SEA</sup>), mà ước tính mỗi năm có 425 thai nhi bị HbBart's [3].

Về đặc điểm sinh sống của các dân tộc: Dân tộc Xinh Mun có dân số 23.278 người, cư trú tập trung tại vùng Tây Bắc Bộ (chiếm 91,5%), chủ yếu ở vùng biên giới Việt-Lào thuộc huyện Yên Châu tỉnh Sơn La [4]. Dân tộc Xinh Mun chủ yếu kết hôn gần trong cùng cộng đồng của mình, tỷ lệ dân số từ 15 tuổi trở lên đã từng kết hôn cao (83,9%), tỷ lệ tảo hôn cao (44,8%) [4] [5]. Phụ nữ dân tộc Xinh Mun khi có thai vẫn đi rừng, đi nương cho đến tận ngày sinh, sản phụ thường tự sinh con tại nhà mà không đến các cơ sở y tế [6]. Người Lào với dân số khoảng 15.000 người, cư trú tập trung tại tỉnh Lai Châu (38,6%), Điện Biên (30,6%), Sơn La (22,6%). Dân tộc Lự có 5.601 người, cư trú tập trung tại tỉnh Lai Châu (98,0%). Dân tộc La Ha có dân số 8.177 người, chủ yếu tập trung tại các huyện Bắc Yên, Mường La, Thuận Châu của tỉnh Sơn La. Dân tộc Giáy với dân số khoảng 58.617 người, cư trú tập

trung tại tỉnh Lào Cai (48,8%). Cả 5 dân tộc này đều ở các vùng sâu vùng xa, khó tiếp cận với các dịch vụ chăm sóc y tế cũng như các điều kiện kinh tế xã hội khác [4][5].

Với tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thal rất cao và đặc điểm về điều kiện sống hiện nay của bốn dân tộc này, chúng tôi thấy thực sự lo ngại cho sức khỏe của các thai phụ khi họ không được tư vấn, xét nghiệm và khám thai định kỳ.

Về đột biến gen  $\alpha$ -globin, tổng số alen đột biến là 568 với 5 kiểu alen, alen đột biến SEA chiếm tỷ lệ cao nhất 47,9%, tiếp đến là 3.7 (37,9%), 4.2 (8,8%), HbCs (5,1%), THAI (0,3%) (Bảng 3). Tỷ lệ các kiểu đột biến trong nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của HeS, LiJ ở miền Nam Trung Quốc, tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia là 12,5%, với tỷ lệ đột biến là --<sup>SEA</sup> (51,9%), - $\alpha^{3.7}$  (19,9%),  $\alpha^{CS}\alpha$  (10,58%), - $\alpha^{4.2}$  (8,13%) [4]. Sự đa dạng của các đột biến nên đã tạo ra sự đa dạng về kiểu gen. Có 11 kiểu gen, kiểu gen --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$  có tỷ lệ cao nhất chiếm 47,8%, và có 37 người có 2 đột biến, trong đó có 2 trường hợp Alpha thalassaemia với kiểu gen --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}\alpha$ , những trường hợp này có biểu hiện lâm sàng nhẹ đến trung bình. Có 17 trường hợp là HbH (--<sup>SEA</sup> /- $\alpha^{3.7}$ , --<sup>SEA</sup> /- $\alpha^{4.2}$ ), kiểu gen này thường chỉ thiếu máu nhẹ.

Kết quả ở bảng 2 cho thấy, tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thal và HbE cũng rất khác nhau giữa các dân tộc. Dân tộc Giáy, Lào, Lự và La Ha có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thal cao, từ 7,1% đến 11,5%, trong khi ở 3 dân tộc Xinh Mun, Hà Nhì và La Hủ thì không phát hiện trường hợp nào. Tỷ lệ HbE rất cao ở dân tộc Xinh Mun với tỷ lệ 61%, Lự (10,2%), La Ha (9,5%), Lào (5,4%). Trong 563 alen đột biến  $\beta$ -globin, đột biến Cd26 (HbE) chiếm 65,6%,

Cd17 (10,7%), Cd41/42 (9,4%), Cd71/72 (7,6%), -28 (6,4%), IVS1-1 (0,3%).

Dân tộc Lào, Lự, La Ha vừa có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thal cao, vừa có tỷ lệ mang gen HbE, vì vậy có nguy cơ cao hai người cùng mang gen  $\beta^0$ -thal hoặc một người mang gen  $\beta^0$ -thal và một người mang gen HbE kết hôn với nhau. Mỗi lần sinh con, những cặp vợ chồng này có 25% nguy cơ con bị bệnh Beta thalassaemia thể nặng ( $\beta^0/\beta^0$ ) hoặc  $\beta$ -thal/HbE – có biểu hiện lâm sàng thiếu máu trung bình đến nặng.

Dân tộc Xinh Mun với đặc điểm tỷ lệ HbE rất cao (61%) và  $\beta^+$ -thal, thì khả năng 2 người mang gen HbE cùng dân tộc kết hôn với nhau cao, như vậy có khả năng sinh con bị bệnh huyết sắc tố E (đồng hợp tử HbE), kiểu gen này thường không gây thiếu máu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã gặp 50 người có kiểu gen  $\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$ , họ không có biểu hiện lâm sàng đặc biệt.

Hai dân tộc La Hủ (Lai Châu) và Hà Nhì (Lai Châu, Lào Cai) có tỷ lệ người mang gen thalassaemia và bệnh HST thấp nhất là 0,2% và 1,9% (bảng 3.1). Dân tộc La Hủ (9.651 người) chỉ sống tập trung tại 3 xã của huyện Mường Tè, Lai Châu; dân tộc Hà Nhì (21.725 người) cũng chỉ sống tập trung tại 6 xã Mường Tè, Lai Châu và 1 xã ở Lào Cai [4]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong số 596 người Hà Nhì được lấy mẫu thì có 593 người (99,5%) là thuần chủng. Trong số 432 người La Hủ thì 99,3% trường hợp là bố /mẹ cùng dân tộc (Hà Nhì). Có thể, với đặc điểm định cư tập trung và kết hôn trong cùng dân tộc nên 2 dân tộc đã tránh được sự di truyền gen bệnh Thalassaemia từ các dân tộc khác trong cùng tỉnh.

**V. KẾT LUẬN**

Như vậy, từ kết quả nghiên cứu này cho thấy, các dân tộc Xinh Mun, Lào, Lự, La Ha, Giáy có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thal cao vì thế có nguy cơ thai bị bệnh lý Hb Bart gây phù thai. Dân tộc Lào, Lự, La Ha, Giáy có tỷ lệ  $\beta^0$ -thal cao nên có nguy cơ con bị bệnh Beta thalassaemia thể nặng ( $\beta^0/\beta^0$ ) hoặc  $\beta$ -thal/HbE. Dân tộc La Hủ, Hà Nhì có tỷ lệ mang gen thalassaemia/ HST rất thấp.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. John Old, C.L.H., Joanne Traeger-Synodinos, Mary Petrou, Michael Angastiniotis, and Renzo Galanello., Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders, 2nd edition. **Volume 2: Laboratory Protocols.**
2. He, S., et al., Molecular characterization of alpha- and beta-thalassaemia in the Yulin region of Southern China. *Gene*, 2018. **655**: p. 61-64.
3. Liao, C., et al., Carrier screening for alpha- and beta-thalassaemia in pregnancy: the results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital. *Prenat Diagn*, 2005. **25**(2): p. 163-71.
4. Kết quả toàn bộ tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2009. 2009.
5. Kết quả điều tra thu thập thông tin về hiện trạng kinh tế - xã hội của 53 dân tộc thiểu số năm 2009. 2009
6. Trần Bình, Một số tập quán liên quan đến sinh đẻ và hạn chế sinh đẻ của người Xinh Mun. *Tạp chí dân tộc học*, 1997. **Số 2**.

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM GEN THALASSEMIA/BỆNH HUYẾT SẮC TỐ Ở DÂN TỘC THÁI VÀ MƯỜNG

Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà,  
Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Triệu Vân, Dương Quốc Chính,  
Lê Xuân Hải, Nguyễn Thị Chi, Nguyễn Anh Trí(\*)

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đặc điểm gen Thalassemia/ bệnh huyết sắc tố ở 2 dân tộc Thái và Mường. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích trên đối tượng là 817 học sinh thuộc 2 dân tộc Thái và Mường. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ chung mang gen đột biến globin là 39,4%, tỷ lệ người mang gen  $\alpha$ -thal chiếm 22,9%, trong đó chủ yếu là  $\alpha^0$ -thal với 15,8%. Các đột biến HbE và  $\beta$ -thal có tỷ lệ lần lượt là 18,4% và 4,7%. Có 7 kiểu gen đột biến  $\alpha$ -thal với kiểu gen  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  có tỷ lệ cao nhất là 68,7% và 7 kiểu gen đột biến  $\beta$ -thal, kiểu gen  $\beta^{Cd26}/\beta$  hay gặp nhất, với tỷ lệ 74,8%. Có 5 kiểu allen đột biến trên gen  $\alpha$ -globin, đột biến SEA đứng đầu có tỉ lệ gặp 67,9%; đột biến 3.7, 4.2 với tỉ lệ lần lượt là 21,4% và 5,3%. Có 5 kiểu allen đột biến trên gen  $\beta$ - globin trong đó Cd26 chiếm tỷ lệ cao nhất với 80,2%, sau đó là Cd17 và Cd 41/42 với tỷ lệ lần lượt 11,2% và 4,6%. **Kết luận:** Tỷ lệ chung mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố của 2 dân tộc Thái và Mường là 39,4% và gặp chủ yếu là đột biến  $\alpha^0$ - Thal 15,8% và HbE 18,4%. Tỷ lệ mang gen và các đột biến gặp ở 2 dân tộc này đều cao và có nhiều nét tương đồng với nhau.

**Từ khóa:** Thalassemia, bệnh huyết sắc tố, dân tộc Thái, dân tộc Mường.

### SUMMARY

#### RESEARCH ON CHARACTERISTICS OF THALASSEMIA/HEMOGLOBINOPATHY IN THE THAI AND MUONG ETHNIC GROUPS

**Objectives:** Identifying the Thalassemia/hemoglobin diseases mutant genes characteristics in Thai and Muong ethnic groups. **Method:** Cross-sectional study description with analysis on 817 students of the two ethnic groups Thai and Muong. **Results:** Generally, the percentage of mutant globin gene carriers was 39.4%, the figure for people carrying the mutant  $\alpha$ -Thal gene was 22.5%, of which mutant  $\alpha^0$ - Thal gene was dominated with 15.8%. The HbE and  $\beta$ -Thal mutations account for 18.4% and 4.7%, respectively. There are 7  $\alpha$ -thal genotypes, of which the most common was  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  with 68.7%. 7  $\beta$ -thal genotypes were also reported and the most frequent genotype was  $\beta^{Cd26}/\beta$  (74.8%). There are 5 types of allen mutations on the  $\alpha$ -globin gene, SEA mutation accounted for the highest percentage with 67.89%; followed by 3.7 and 4.2 mutations with 21.4% and 5.3% respectively. There are 5 mutant allens on the  $\beta$ -globin gene, of which Cd26 made up the highest rate with 80.2%, followed by Cd17 and Cd 41/42 with the proportions of 11.2% and 4.6% respectively. **Conclusion:** Generally, the percentage of mutant globin gene carriers in the Thai and Muong ethnic groups was 39.4% and the two most popular mutation were  $\alpha^0$ - Thal (15,8%) and HbE (18,4%). The rate of mutant gene carriers as well as the types of mutation

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021



found in these 2 ethnic groups were high and the two ethnic groups shared many characteristics in common.

**Keywords:** Thalassemia, hemoglobinopathy, Thai ethnic group, Muong ethnic group.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền phổ biến, đặc trưng bởi sự khiếm khuyết trong tổng hợp chuỗi globin mà ở đây là bất thường tổng hợp chuỗi Alpha và/hoặc Beta globin. Thalassemia phân bố khắp toàn cầu và Việt Nam là một nước có tỷ lệ mắc bệnh, mang gen bệnh cao, đặc biệt ở các vùng miền núi và dân tộc thiểu số. Theo thống kê địa bàn cư trú và dân số các dân tộc Việt Nam, chúng tôi nhận thấy phần lớn các dân tộc thiểu số có xu hướng định cư tập trung theo về địa dư, vùng miền; tuy nhiên có 2 dân tộc thiểu số là dân tộc Thái và Mường lại sinh sống ở nhiều khu vực khác nhau chủ yếu ở khu vực Tây Bắc Bộ, Bắc Trung Bộ và một phần ở Tây Nguyên. Chính vì sự đặc biệt này nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu là: “*Nghiên cứu đặc điểm gen Thalassemia/ bệnh huyết sắc tố ở dân tộc Thái và Mường*”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 817 học sinh các trường THPT/THCS, dân tộc nội trú và những người dân khu vực lân cận thuộc dân tộc Thái và Mường.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Đối tượng được nghiên cứu có cha và mẹ cùng dân tộc, được nhà trường tư vấn và phụ huynh đồng ý cho tham gia nghiên cứu. Tại thời điểm nghiên cứu không có biểu hiện nhiễm trùng, sốt hay mắc các bệnh lý khác kèm theo.

**2.2. Thời gian nghiên cứu:** Thời gian lấy mẫu từ tháng 1 đến 12 năm 2017

**2.3. Địa điểm:** Lấy mẫu dân tộc Thái ở Sơn La, Lai Châu, Thanh Hóa, Nghệ An; Dân tộc Mường ở Thanh Hóa.

Địa điểm xét nghiệm: Tại Viện Huyết học Truyền máu TW

### 2.4. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Theo phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích.

- **Cỡ mẫu:** Tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

Trong đó:

- Mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$  có

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

Hệ số thiết kế: Do lựa chọn mẫu chùm nên chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế là 2.

Ước tính  $p=0,27$  và  $\epsilon = 0,25$ , cỡ mẫu tối thiểu cần 327 người cho mỗi dân tộc

Tổng cỡ mẫu dự kiến là 654 người.

Trên thực tế, số mẫu đạt tiêu chuẩn nghiên cứu là 817 người, đảm bảo đủ cỡ mẫu theo nghiên cứu.

### 2.5. Phương pháp tiến hành:

Chọn tỉnh có chủ đích dựa vào nơi có nhiều người dân tộc Thái, Mường sinh sống, cụ thể dân tộc Thái chọn tỉnh Sơn La, Lai Châu, Thanh Hóa, Nghệ An; Dân tộc Mường chọn tỉnh Thanh Hóa. Tiếp theo là chọn trường lớp nơi có học sinh thuộc dân tộc nghiên cứu và chọn đối tượng nghiên cứu. Tập trung tư vấn, thu thập thông tin cá nhân và lấy mẫu xét nghiệm.

Mẫu được phân tích tại viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương với các xét nghiệm:

4. Tổng phân tích tế bào bằng máy đếm tự động (chỉ số MCV < 85ft và/ hoặc MCH< 28pg) bằng nguyên lý lazer.

5. Điện di huyết sắc tố bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

6. Phát hiện các đột biến gen globin bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap- PCR xác định đột biến gen Alpha globin (SEA, THAI, 3.7,4.2, C2delIT, HbCs, HbQs) và Beta globin (Cd17, Cd 41/42, Cd 71/72, Cd 95, IVSI-1, -28, -29, -88, -90, Cd26 (HbE)) và giải trình tự gen  $\alpha$ ,  $\beta$  globin (trong trường hợp không xác định được bằng PCR).

**2.6. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán [4]:**

- Đột biến  $\alpha^0$ -thal: đột biến mất cả 2 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: - /  $\alpha\alpha$ ): SEA, THAI

- Đột biến  $\alpha^+$ -thal: là các đột biến làm mất 1 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: -  $\alpha/\alpha$ ): 3.7, 4.2, c2delIT, HbCs, HbQs.

- Đột biến  $\beta^0$ -thal: là các đột biến làm mất chức năng gen  $\beta$ -globin: Cd17, Cd41/42, Cd 71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654.

- Đột biến  $\beta^+$ -thalassemia: đột biến làm giảm chức năng gen  $\beta$ -globin: -28, -29, -88, -99.

- Bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG- $\rightarrow$ AAG).

**2.7. Phương pháp xử lý số liệu:**

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Mô tả dưới dạng phần trăm với các biến định lượng.

**2.8. Đạo đức nghiên cứu:** Các hộ gia đình có học sinh thuộc đối tượng nghiên cứu được tư vấn về bệnh lý Thalassemia, giải thích ý nghĩa của nghiên cứu, đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân được bảo mật. Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng nhằm cho mục đích nghiên cứu chứ không nhằm mục đích nào khác.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 3.1 Tỷ lệ mang gen Thal/HST của dân tộc Thái và Mường**

Dân tộc	Đột biến $\alpha$ -globin				Đột biến $\beta$ -globin				HbE		Số người có đột biến gen globin (n,%)
	$\alpha^0$ - Thal		$\alpha^+$ - Thal		$\beta^0$ - Thal		$\beta^+$ - Thal		n	(%)	
	N	%	N	%	n	%	n	%			
Thái (n=481)	75	15,6	36	7,5	14	2,9	1	0,2	90	18,7	183 (38,0)
Mường (n=336)	54	16,1	22	6,6	19	5,7	5	1,5	60	17,9	139 (41,4)
Tổng (n=817)	129	15,8	58	7,1	33	4,0	6	0,7	150	18,4	322 (39,4)
187 (22,9)				39 (4,7)							

**Nhận xét:** Tỷ lệ mang gen đột biến globin chung dân tộc Thái là 38%; dân tộc Mường là 41,1%. Tỷ lệ  $\alpha^0$ -thalassemia ở dân tộc Thái là 15,6% và Mường là 16,1%. Tỷ lệ  $\beta^0$  thalassemia ở dân tộc Thái là 2,9% và Mường là 5,7%.

**Bảng 3.2. Đặc điểm các đột biến trên gen  $\alpha$ -globin**

Kiểu gen	Thái	Mường	Tổng (n, %)	Allen đột biến	Thái	Mường	Tổng
	n, %	n, %			n, %	n, %	
-- <sup>SEA</sup> / $\alpha\alpha$	73 (68,2)	52 (69,3%)	125 (68,7)	SEA	74 (66,7)	53 (69,7)	127 (67,9)
- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	20 (18,7%)	12 (16%)	32 (17,6)	3.7	27 (24,3)	13 (17,1)	40 (21,4)
- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	6 (5,6%)	4 (5,3%)	10 (5,5)	4.2	6 (5,4)	4 (5,3)	10 (5,3)
$\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$	3 (2,8%)	5 (6,7%)	8 (4,4)	HbCs	3 (2,7)	5 (6,6)	8 (4,3)
- $\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	3 (2,8%)	-	3 (1,6)	THAI	1 (0,9)	1 (1,3)	2 (1,1)
-- <sup>THAI</sup> / $\alpha\alpha$	1 (0,9)	1 (1,3)	2 (1,1)				
-- <sup>SEA</sup> / $-\alpha^{3.7}$	1 (0,9)	1 (1,3)	2 (1,1)				
<b>Tổng</b>			<b>182 (100)</b>		<b>111 (100)</b>	<b>76 (100)</b>	<b>187 (100)</b>

**Nhận xét:** Phát hiện được 182 người mang gen, 7 kiểu gen với 187 allen đột biến. Kiểu gen --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$  chiếm tỷ lệ cao nhất với 68,7%; sau đó là - $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  với 17,6%. Allen đột biến SEA và 3.7 chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 67,9% và 21,4%.

**Bảng 3.3. Đặc điểm các đột biến trên gen  $\beta$ -globin**

Kiểu gen	Thái	Mường	Tổng	Allen đột biến	Thái	Mường	Tổng
	n, %	n, %			n, %	n, %	
$\beta/\beta^{Cd26}$	81 (77,9)	59 (71,1)	140 (74,8)	Cd26	98 (86,7)	60 (71,4)	158 (80,2)
$\beta/\beta^{Cd17}$	6 (5,8)	14 (16,9)	20 (10,7)	Cd17	7 (6,2)	15 (17,9)	22 (11,2)
$\beta/\beta^{Cd41/42}$	7 (6,7)	2 (2,4)	9 (4,8)	Cd41/42	7 (6,2)	2 (2,4)	9 (4,6)
$\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$	8 (7,7)	-	8 (4,3)	-28	1 (0,9)	5 (5,9)	6 (3,0)
$\beta/\beta^{-28}$	1 (1)	5 (6)	6 (3,2)	Cd71/72	-	2 (2,4)	2 (1,0)
$\beta/\beta^{Cd71/72}$	-	2 (2,4)	2 (1,1)				
$\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$	1 (1)	1 (1,2)	2 (1,1)				
<b>Tổng</b>			<b>187 (100)</b>		<b>113 (100)</b>	<b>84 (100)</b>	<b>197 (100)</b>

**Nhận xét:** Có 7 kiểu gen và 197 allen đột biến được phát hiện. Trong đó, kiểu gen  $\beta/\beta^{Cd26}$  chiếm tỷ lệ rất cao là 74,8%; Cd26 là allen đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất với 80,2%.

#### IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả điều tra của Tổng cục thống kê dân số và nhà ở tính đến 0h ngày 01/04/2009, dân số của nước ta khoảng 85,85

triệu người, trong đó khoảng 12,253 triệu người thuộc 53 dân tộc thiểu số[6]. Dân tộc Thái và dân tộc Mường thuộc nhóm dân tộc thiểu số có số dân đông lần lượt chiếm vị trí

thứ 3 và thứ 4 trong 54 dân tộc tại Việt Nam.

Người Thái ở Việt Nam có dân số 1.550.423 người, có mặt trên tất cả 63 tỉnh, thành phố [2]. Người Thái cư trú tập trung tại các tỉnh Sơn La (572.441 người, chiếm 53,2% dân số toàn tỉnh và 36,9% tổng số người Thái tại Việt Nam), Nghệ An (295.132 người, chiếm 10,1% dân số toàn tỉnh và 19,0% tổng số người Thái tại Việt Nam), Thanh Hóa (225.336 người, chiếm 6,6% dân số toàn tỉnh và 14,5% tổng số người Thái tại Việt Nam), Điện Biên (186.270 người, chiếm 38,0% dân số toàn tỉnh và 12,0% tổng số người Thái tại Việt Nam), Lai Châu (119.805 người, chiếm 32,3% dân số toàn tỉnh và 7,7% tổng số người Thái tại Việt Nam), Yên Bái (53.104 người), Hòa Bình (31.386 người), Đắk Lắk (17.135 người) và Đắk Nông (10.311 người)[6].

Người Mường có quan hệ rất gần với người Kinh, có nguồn gốc chung là người Việt – Mường cổ, quá trình chia tách xác định theo ngôn ngữ học diễn ra bắt đầu từ thế kỷ 7-8 và kết thúc vào thế kỷ 12. Người Mường sống tập trung ở các thung lũng hai bờ sông Đà (Phú Thọ, Sơn La, Ba Vì, Hòa Bình) và khu vực trung lưu của sông Mã, sông Bưởi (các huyện Thạch Thành, Bá Thước, Cẩm Thủy, Ngọc Lặc của tỉnh Thanh Hóa). Người Mường ở Thanh Hoá gồm hai bộ phận: Mường Trong (Mường gốc) và Mường Ngoài (người Mường di cư từ Hoà Bình vào). Sang đến tỉnh Nghệ An hầu như không có người Mường sinh sống (năm 1999 chỉ có 523 người Mường trong toàn tỉnh). Ngoài ra ở Tây Nguyên và Đông Nam Bộ cũng có gần 27.000 người mới di cư vào trong những năm gần đây. Theo Tổng điều

tra dân số năm 1999, người Mường sống tập trung ở các tỉnh: Hòa Bình (479.197 người, chiếm 63,3% dân số của tỉnh), Thanh Hóa (328.744 người, chiếm 9,5% dân số của tỉnh), Phú Thọ (165.748 người, chiếm 13,1% dân số của tỉnh), Sơn La (71.906 người, chiếm 8,2% dân số của tỉnh), Ninh Bình (46.539 người), Hà Nội (khu vực Ba Vì), Yên Bái, Đắk Lắk. Số người Mường ở các tỉnh nói trên chiếm khoảng 98% số người Mường ở Việt Nam năm 1999 [5].

Từ kết quả bảng 3.1 cho thấy kết quả về tần suất mang gen Thal/HST trung bình của 2 dân tộc Thái và Mường là 39,4%, trong đó ở dân tộc Mường là 41,4%, ở dân tộc Thái là 38%. Theo nghiên cứu của Dương Bá Trực năm 2010 ở 462 người Mường cổ phát hiện tỷ lệ mang gen Thal và bệnh HST chỉ khoảng 21% (không đưa ra tỷ lệ mang gen Alpha Thal)[1]. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với tỷ lệ của chúng tôi có lẽ là do tác giả lấy ngưỡng MCV <78fl và chỉ sử dụng kết quả điện di HST, còn chúng tôi chọn ngưỡng MCV <85fl và sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử để phát hiện được người mang gen đặc biệt là Alpha Thalassemia. Trong 3 loại đột biến thì đột biến  $\alpha$ -globin chiếm tỷ lệ cao nhất là 22,9%, trong đó chủ yếu là đột biến  $\alpha^0$ - Thal với 15,8%. Đột biến HbE cũng gặp với tỷ lệ cao chiếm 18,4%. Đột biến  $\beta$ -globin chiếm tỷ lệ thấp hơn với 4,7% trong đó phần lớn là đột biến  $\beta^0$ - Thal (4%) và  $\beta^+$ - Thal 0,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương tự với miền Đông Thái Lan với tỷ lệ mang gen chung là 52,4%, trong đó đột biến  $\alpha$ -globin là 34,4%, đột biến  $\beta$ -globin là 0,6% và HbE là 39% [7].

Về đột biến  $\alpha$ -globin, cả 2 dân tộc đều có 5 kiểu đột biến với 7 kiểu gen Alpha globin đột biến, tỷ lệ các kiểu gen và các kiểu đột biến của 2 dân tộc khá tương đồng nhau. Trong đó các kiểu gen --<sup>SEA</sup> /  $\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  chiếm tỷ lệ nhiều nhất lần lượt là 68,7%, 17,6% và 5,5% (kết quả bảng 3.2). Theo quy luật di truyền nếu 2 người cùng mang gen  $\alpha^0$ -thal kết hôn với nhau, mỗi lần sinh sẽ có 25% khả năng sinh con bị đồng hợp tử  $\alpha^0$ -Thal (Hb Bart's). Với tỷ lệ mang đột biến  $\alpha$ -Thal lớn như vậy đặc biệt là tỷ lệ  $\alpha^0$ -Thal, khi 2 dân tộc này kết hôn với nhau hoặc kết hôn trong cùng dân tộc thì sẽ sinh con bị Alpha Thalassemia đặc biệt là Hb Bart's – Thể bệnh nặng nhất của Alpha Thalassemia và là nguyên chính gây phù thai ở 3 tháng cuối của thai kỳ. Việc phù thai nhiều lần ảnh hưởng rất lớn đến không chỉ sức khỏe và còn đến tâm lý của người mẹ. Ngoài ra, những trường hợp mang gen  $\alpha^0$ -Thal kết hôn với những người mang gen  $\alpha^+$ -Thal (3.7; 4.2), những cặp vợ chồng này sẽ có nguy cơ sinh con bị bệnh HbH với kiểu đột biến - -<sup>SEA</sup> /  $-\alpha^{3.7}$  và - -<sup>SEA</sup> /  $-\alpha^{4.2}$ , thường có biểu hiện thiếu máu nhẹ.

Về đặc điểm mang gen Beta Thal ở bảng 3.3 cho thấy có 7 kiểu gen đột biến  $\beta$ -globin trong đó kiểu dị hợp tử  $\beta/\beta^{Cd26}$  có tỷ lệ cao nhất (74,8%), với 5 loại đột biến ở 197 allen đột biến gồm Cd26 (HbE) - 80,2%, Cd17 - 11,2%, Cd41/42 - 4,6%, -28 - 3% và Cd71/72 - 1%. Các đột biến Beta globin và HbE tương đối phổ biến ở khu vực Đông Nam Á cũng như ở Việt Nam. Theo nghiên cứu của Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trực, cho thấy tỷ lệ bệnh Beta Thalassemia cao ở các dân tộc sống ở miền núi phía Bắc,

và HbE phổ biến hơn ở các tỉnh miền Trung và miền Nam [1][3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định trên vì dân tộc Thái, Mường vừa cư trú ở miền núi phía bắc và ở bắc trung bộ, nên ở 2 tộc này vừa có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thal (2,9% và 5,7%) – giống các dân tộc ở miền núi phía bắc và có tỷ lệ Hb E (18,7% và 17,9%) giống các dân tộc ở miền Trung. Vì vậy, nếu người dân thuộc 2 dân tộc này kết hôn với nhau hoặc kết hôn cùng dân tộc thì có nhiều khả năng người mang gen  $\beta$ -thal kết hôn với người mang gen HbE nên có nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta$ -Thalassemia/HbE. Người bệnh  $\beta$ -Thalassemia/HbE có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng có thể từ nhẹ đến nặng. Nếu hai người cùng mang gen  $\beta^0$ -thal kết hôn với nhau thì họ cũng có nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta$ -thal mức độ nặng. Người bệnh  $\beta$ -thal mức độ nặng có tình trạng thiếu máu rất sớm thường ở những tháng đầu sau sinh và sẽ phải phụ thuộc truyền máu cả đời.

Ba thể bệnh Hb Bart's, Beta Thalassemia thể nặng và HbE/Beta-Thal là những thể bệnh nặng của thalassemia, cần được kiểm soát trước sinh hoặc trước khi có thai. Theo Liên đoàn Thalassemia thế giới bệnh lý này có thể phòng tránh được, việc phòng tránh liên quan mật thiết với việc nghiên cứu tình hình mang gen bệnh, kiểm soát nguồn gen từ đó giảm tỷ lệ sinh ra trẻ bị bệnh [8]. Hai dân tộc Thái và Mường là những dân tộc có số dân đông, tỷ lệ mắc bệnh cả thể Alpha và Beta Thalassemia tương đối lớn với hầu hết là những bệnh thể nặng. Việc theo dõi tỷ lệ cũng như ước tính được nguy cơ di truyền bệnh của hai dân tộc này rất hữu ích trong việc tư vấn trước hôn nhân; việc tư vấn và

sàng lọc cho người dân thuộc hai dân tộc này cần được thực hiện thường xuyên và cấp thiết hơn nữa. Khi phát hiện ra nguy cơ sinh con thể bệnh cần được tư vấn để sàng lọc trước sinh, mạnh dạn chấm dứt thai kỳ nếu như thai nhi mang thể bệnh nặng.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả khảo sát tình hình mang gen Thal/HST ở 2 dân tộc Thái và Mường từ nghiên cứu của chúng tôi là những con số đáng báo động. Ta thấy, tỷ lệ mang gen của 2 dân tộc này rất cao và tương đối giống nhau, trong đó tỷ lệ mang gen chung cao chiếm 39,4%, dân tộc Thái là 38% và dân tộc Mường là 41,4%.

Đột biến  $\alpha$ -globin chiếm tỷ lệ cao nhất với 22,9%, trong đó  $\alpha^0$ - Thal chiếm 15,8%. Đột biến SEA và 3.7 chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 67,9% và 21,4%.

Tỷ lệ người mang gen  $\beta$ -thal chiếm 4,7% và HbE là 18,4%. Với 5 kiểu đột biến  $\beta$ -thal là Cd26, Cd 17, Cd41/42, -28, Cd71/72 với tỷ lệ tương ứng là 80,2%, 11,2% , 4,6%, 3% và 1%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dương Bá Trực (2009)**. Khảo sát bệnh hemoglobin ở nhóm người dân tộc Mường, huyện Kim Bôi, Hòa Bình, Tạp chí Y học Việt Nam, 2009, tr47-50.
2. **Mai Lý Quảng (2004)**. Glimpses of Vietnam, Nhà xuất bản Thế giới, Hà Nội 2004, tr. 89
3. **Nguyễn Công Khanh (2004)**. Bệnh hemoglobin. Huyết học lâm sàng Nhi khoa. Nhà xuất bản Y học, tr 124-147.
4. **Phạm Quang Vinh và Nguyễn Hà Thanh (2018)**. Bệnh Hemoglobin di truyền. Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 204-233.
5. **Tổng cục thống kê**. Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 1999, Nhà xuất bản Thống kê.
6. **Tổng cục thống kê**. Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 2009, Nhà xuất bản Thống kê.
7. **Carinna Hockham, Supachai Ekwattanakit (2018)**. Estimating the burden of  $\alpha$ -Thalassemia in Thailand using a 2 comprehensive prevalence database for Southeast Asia, Sep. 12, 2018.
8. **Thalassemia International federation (2013)**. Prevention of Thalassemia and other Hemoglobin disorders.

## ĐẶC ĐIỂM MANG GEN BỆNH THALASSEMIA/HUYẾT SẮC TỐ Ở BA DÂN TỘC THIỂU SỐ THUỘC BẮC TRUNG BỘ VIỆT NAM

Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà,  
Đặng Thị Vân Hồng, Vũ Hải Toàn, Dương Quốc Chính,  
Lê Xuân Hải, Nguyễn Triệu Vân, Nguyễn Anh Trí(\*)

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Thalassemia là bệnh di truyền có tỷ lệ bệnh và người mang gen khác nhau giữa các vùng, các dân tộc. Hiện nay chưa có nghiên cứu về tình hình mang gen bệnh này ở ba dân tộc Khơ Mú, Thổ, Chứt tại khu vực Bắc Trung Bộ.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát tình hình và xác định tỉ lệ mang gen bệnh Thalassemia, huyết sắc tố ở 3 dân tộc Khơ Mú, Thổ, Chứt thuộc khu vực Bắc Trung Bộ. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích trên đối tượng là 1.105 người thuộc 3 dân tộc thiểu số bao gồm Khơ Mú, Thổ, Chứt. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ mang gen Thalassemia/huyết sắc tố của dân tộc Thổ, Chứt, Khơ Mú khá cao lần lượt là 58,8%; 46,9% và 37,7%; Dân tộc Thổ có tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal cao (14%) và HbE cao (54%),  $\beta$ -thal thấp (1%); dân tộc Chứt có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thal cao (4,7%),  $\alpha^+$ -thal cao (39,7%), Hb E (7,2%), không có người mang gen  $\alpha^0$ -thal. Dân tộc Khơ Mú có đủ các dạng đột biến gen globin  $\alpha^0$ -thal (6,9%),  $\alpha^+$ -thal (17,5%),  $\beta^0$ -thal (2,1%) và HbE (16,6%). Có 4 kiểu đột biến trên gen  $\beta$ - globin gồm Cd41/42, Cd17, Cd26, -28. Có 5 kiểu đột biến trên gen  $\alpha$ -globin là SEA, THAI, 3.7, 4.2 và HbCs.

**Kết luận:** Tỷ lệ người mang gen đột biến gen Thalassemia cao ở 3 dân tộc: Thổ 58,8%, Khơ

Mú 37,7%, Chứt 46,9% và có nguy cơ cao sinh con bị bệnh thalassemia.

**Từ khóa:** Thalassemia, dân tộc thiểu số khu vực Bắc trung bộ.

### SUMMARY

#### THE CHARACTERISTIC OF THE THALASSEMIA/HEMOGLOBINOPATHY CARRIERS IN 3 ETHNIC MINORITIES IN NORTHERN CENTRAL VIETNAM

**Background:** Thalassemia is a hereditary disease with the rates of diseased people and genetic carriers vary across regions and ethnic groups. Currently, there are no studies on the gene carrying situations in the three ethnic groups of Kho Mu, Tho and Chut in the North Central Coast region. **Research objectives:** To investigate and determine the rates of thalassemia/hemoglobinopathy gene in 3 ethnic groups of Kho Mu, Tho, Chut in the North Central region. **Research method:** Cross-sectional description with analysis on the subject is 1,105 people from 3 ethnic groups including Kho Mu, Tho, Chut. **Results:** The rate of carrying the Thalassemia/ hemoglobinopathy of the Tho, Chut, and Kho Mu ethnic groups is quite high, 58.8%, 46.9% and 37.7% respectively; The Tho ethnic group has a high rate of  $\alpha^0$ -thal gene (14%) and high HbE (54%), low  $\beta$ -thal (1%); Chut ethnic group has high rate of  $\beta^0$ -thal gene (4.7%), high  $\alpha^+$ -thal (39.7%), Hb E (7.2%), there is no  $\alpha^0$ -thal gene carrier. The Kho Mu ethnic group has all forms of mutant globin gene:  $\alpha^0$ -thal (6.9%),  $\alpha^+$ -thal (17.5%),  $\beta^0$ -thal (2.1%) and HbE (16.6%). There are 4

(\*)Viện Huyết học - Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

mutations in the  $\beta$ -globin gene including Cd41/42, Cd17, Cd26, -28. There are 5 mutations in the  $\alpha$ -globin gene: SEA, THAI, 3.7, 4.2 and HbCs.

**Conclusion:** The rates of people carrying the Thalassemia/hemoglobinopathy gene are high in the 3 ethnic groups: Tho 58.8%, Kho Mu 37.7%, Chut 46.9% and high risk of giving birth to children with thalassemia.

**Keywords:** Thalassemia, Tho, Chut, Kho Mu ethnic.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là nước nằm trong khu vực có tỷ lệ người bị bệnh và mang gen bệnh Thalassemia (thal) và huyết sắc tố (HST) cao [1]. Với 54 dân tộc sinh sống, mỗi dân tộc có bản sắc riêng về nơi cư trú, lối sống, văn hóa và điều kiện sống rất khác nhau. Thalassemia là bệnh di truyền có tính dân tộc và địa dư. Tại Thanh Hóa, Nghệ An và Quảng Bình có 3 dân tộc thiểu số mà họ chủ yếu sống tập trung tại các tỉnh này đó là dân tộc Khơ Mú, dân tộc Thổ và dân tộc Chứt. Chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Xác định tỷ lệ mang gen và kiểu đột biến gen bệnh Thalassemia/huyết sắc tố của dân tộc Khơ Mú, Thổ, Chứt.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

1.105 học sinh các trường PTTH/THCS, dân tộc nội trú và những người dân khu vực lân cận thuộc 3 dân tộc: Khơ Mú, Thổ, Chứt tại Nghệ An, Quảng Bình. Thời gian nghiên cứu từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2017.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Theo phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Đối tượng nghiên cứu có cha mẹ cùng dân tộc. Tại thời điểm nghiên cứu không có biểu hiện sốt, nhiễm trùng hay mắc các bệnh lý khác kèm theo.

- **Cỡ mẫu:** Tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

Trong đó:

- Mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$  có  $Z_{1-\alpha/2}=1,96$ .
- Hệ số thiết kế: Do lựa chọn mẫu chùm nên chúng tôi lựa chọn số thiết kế lần 2.
- p là tỉ lệ mang gen, có sự khác nhau giữa các dân tộc:
  - Dân tộc Khơ Mú là dân tộc đã biết tỷ lệ mang gen với  $p = 0,25$ , cỡ mẫu tối thiểu là 369 người [1].
  - Dân tộc Chứt có tỉ lệ kết hôn cận huyết  $\geq 10\%$ : ta có  $p = 0,25$  và  $\epsilon = 0,25$ , cỡ mẫu tối thiểu là 348 người.
  - Dân tộc Thổ chưa biết tỉ lệ mang gen nên ta ước tính  $p = 0,2$  và  $\epsilon = 0,25$  vì vậy cỡ mẫu tối thiểu cần 492 người.

Tổng cỡ mẫu dự kiến là 1.209 người. Tuy nhiên trong quá trình nghiên cứu, khi lấy được  $\frac{1}{2}$  số mẫu, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ người mang gen của 3 dân tộc này cao hơn tỷ lệ ước tính ban đầu là 25%. Vì vậy chúng tôi đã điều chỉnh lấy giảm số mẫu so với dự kiến ban đầu với tổng số mẫu đạt tiêu chuẩn nghiên cứu là 1.105 người.

### - Phương pháp tiến hành:

Chọn khu vực nơi mà người dân tộc đó sống tập trung đông nhất, đó là: Dân tộc Chứt ở Quảng Bình, dân tộc Thổ ở Nghệ An, dân tộc Khơ Mú ở Nghệ An. Chọn trường



lớp nơi có học sinh thuộc dân tộc nghiên cứu và chọn đối tượng nghiên cứu. Tiến hành tập trung, tư vấn, thu thập thông tin cá nhân và lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu được phân tích tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương với các xét nghiệm:

- Tổng phân tích tế bào bằng máy đếm tự động (ngưỡng giới hạn MCV < 85ft và/ hoặc MCH < 28pg).

- Điện di huyết sắc tố bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

- Phát hiện các đột biến gen tổng hợp chuỗi Alpha globin (SEA, THAI, 3.7,4.2, C2delT, HbCs, HbQs) và Beta globin (Cd17, Cd 41/42, Cd 71/72, Cd 95, IVS1-1, Cd26 (HbE)) bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR, giải trình tự gen.

### 2.3. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán:

- Đột biến  $\alpha^0$ -thal: đột biến mất cả 2 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: - /  $\alpha\alpha$ )[2]: SEA, THAI

- Đột biến  $\alpha^+$ -thal: là các đột biến làm mất

1 gen  $\alpha$  trên một nhiễm sắc thể (kiểu gen: -  $\alpha/\alpha$ ): 3.7, 4.2, c2delT, HbCs, HbQs [2].

- Đột biến  $\beta^0$ -thal: là các đột biến làm mất chức năng gen  $\beta$ -globin [3] Cd17, Cd41/42, Cd 71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654.

- Đột biến  $\beta^+$ -thalassemia: đột biến làm giảm chức năng gen  $\beta$ -globin [3]: -28,-29, -88, -90

- Mang gen bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG-AAG) [3]

### 2.4. Phương pháp xử lý số liệu:

Phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê y học.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:** Các hộ gia đình có học sinh thuộc đối tượng nghiên cứu được tư vấn về bệnh lý Thalassemia, giải thích ý nghĩa của nghiên cứu, đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Kết quả sàng lọc được thông tin lại cho đối tượng nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân được bảo mật. Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Tỷ lệ mang gen thalassemia/huyết sắc tố**

Dân tộc	Cỡ mẫu (n: số người)	Số người mang gen thal/HST (n, %)	Số người mang gen $\alpha$ -thal (n, %)	Số người mang gen đột biến $\beta$ -globin	
				$\beta$ -thal (n, %)	HbE (n, %)
Thổ	413	243 (58,8)	68 (16,5)	4 (1,0)	223 (54,0)
Chứt	360	169 (46,9)	143 (39,7)	17 (4,7)	26 (7,2)
Khơ mú	332	125 (37,7)	78 (23,5)	7 (2,1)	60 (19,7)
Chung	1105	537 (48,6)	159 (14,3)	28 (2,5)	304 (27,5)

**Nhận xét:** Trong 1.105 người có 537 người chiếm 48,6% mang gen thalassemia/bệnh HST. Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia là 14,3%, mang gen HbE là 27,5 %, mang gen  $\beta$ -thalassemia là 2,5%.

**Bảng 3.2. Tỷ lệ các kiểu gen thalassemia ở 3 dân tộc**

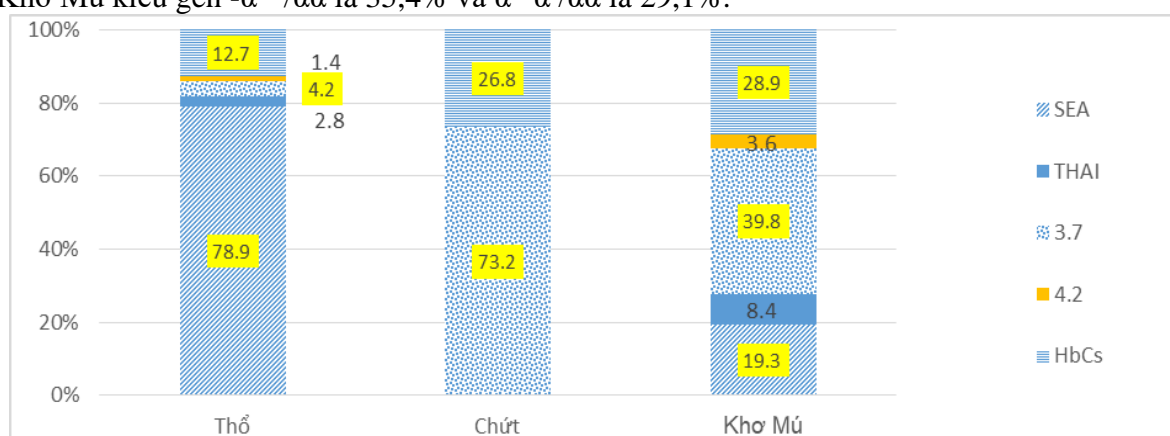
Dân tộc \ Kiểu gen	Thổ (n = 413 người)	Chứt (n = 360 người)	Khơ Mú (n = 332 người)	Tổng cộng (n = 1105 người)
$\alpha^0$ - Thal	58 (14%)	0	23 (6,9%)	7,3%
$\alpha^+$ - Thal	11 (2,7%)	143 (39,7%)	58 (17,5%)	19,2%
$\beta^0$ - Thal	3 (0,7%)	17 (4,7%)	7 (2,1%)	2,4%
$\beta^+$ - Thal	1 (0,2%)	0	0	0,1%
HbE	223 (54%)	26 (7,2%)	55 (16,6%)	27,5%

**Nhận xét:** Một số dân tộc có tỷ lệ kiểu gen  $\alpha^0$ -thal cao như Thổ (14%), dân tộc có tỷ lệ kiểu gen  $\beta^0$ -thal cao là dân tộc Chứt (4,7%), dân tộc Thổ có tỷ lệ có HbE rất cao (54%).

**Bảng 3.3. Các kiểu gen  $\alpha$ -thal của 3 dân tộc**

Dân tộc \ Kiểu gen	Thổ (68)	Chứt (143)	Khơ mú (79)	Chung (n, %) (290)
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	2 (2,9%)	76 (53,1%)	28 (35,4%)	106 (36,6%)
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1 (1,5%)	0	3 (3,8%)	4 (1,4%)
$\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$	7 (10,3%)	27 (18,9%)	23 (29,1%)	57 (19,7%)
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	0	18 (12,6%)	1 (1,3%)	19 (6,5%)
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{Cs}\alpha$	0	22 (15,4%)	1 (1,3%)	23 (7,9%)
-- <sub>SEA</sub> /αα	55 (80,9%)	0	14 (17,7%)	69 (23,8%)
-- <sub>THAI</sub> /αα	0	0	7 (8,9%)	7 (2,4%)
-- <sub>SEA</sub> /-α <sup>3.7</sup>	1 (1,5%)	0	2 (2,5%)	3 (1%)
-- <sub>THAI</sub> /α <sup>CS</sup> α	2 (2,9%)	0	0	2 (0,7%)

**Nhận xét:** Trong số những người có gen  $\alpha$ -thal, ở dân tộc Thổ kiểu gen --<sub>SEA</sub>/αα chiếm tỷ lệ cao nhất là 80,9%, dân tộc Chứt chủ yếu là kiểu gen  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  chiếm tỷ lệ 53,1%, dân tộc Khơ Mú kiểu gen  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  là 35,4% và  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  là 29,1%.



**Biểu đồ 3.1 Tỷ lệ các kiểu đột biến gen  $\alpha$  globin ở 3 dân tộc**

**Nhận xét:** Tỷ lệ các kiểu đột biến của các dân tộc khác nhau. Dân tộc Thổ chủ yếu là đột biến SEA (78,9%), dân tộc Chứt chỉ có 2 loại đột biến 3.7 (73,2%) và HbCs (26,8%). Dân tộc Khơ Mú có 5 loại đột biến, SEA (19,3%), 3.7 (39,8%), HbCs (28,9%), THAI (8,4%); 4.2 (3,6%)

**Bảng 3.4. Các kiểu gen beta globin đột biến ở 3 dân tộc**

	$\beta/\beta^{Cd17}$	$\beta/\beta^{Cd41/42}$	$\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$	$\beta/\beta^{Cd26}$	$\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$	$\beta^{-28}/\beta^{Cd26}$
Khơ mú (62)	5 (8,1%)	2 (3,2%)		<b>48 (77,4%)</b>	7 (11,3%)	
Thổ (225)	2 (0,9%)		1 (0,4%)	<b>175 (77,8%)</b>	46 (20,4%)	1 (0,4%)
Chứt (43)	<b>17(39,5%)</b>			<b>24 (55,8%)</b>	2 (4,7%)	
Chung (330)	<b>24 (7,3%)</b>	2 (0,6%)	1 (0,3%)	<b>247 (74,8%)</b>	<b>55 (16,7%)</b>	1 (0,3%)

**Nhận xét:** Kiểu gen  $\beta/\beta^{Cd26}$  chiếm tỷ lệ cao nhất trên 74,8%, trong các kiểu gen beta globin đột biến của cả 3 dân tộc, trong đó dân tộc Thổ chiếm tỷ lệ cao nhất **77,8%**. Dân tộc Chứt kiểu gen  $\beta/\beta^{Cd17}$  cao nhất **39,5%**.

#### IV. BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu của Tổng cục dân số và nhà ở tính đến T4/2009 thì 3 dân tộc thiểu số là Khơ Mú, Thổ, Chứt sinh sống tập trung nhiều nhất ở các tỉnh Thanh Hóa, Nghệ An, Quảng Bình [4]. Các dân tộc đều sống ở vùng có biên giới giáp Lào. Nghiên cứu của chúng tôi về tình hình mang gen Thal/HST ở 3 dân tộc Khơ Mú, Thổ, Chứt cho một số kết quả như sau:

Kết quả ở bảng 3.1 và 3.2. Trong 1.105 người, có 537 người chiếm **48,6%** mang gen thalassemia/bệnh HST. Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia là 14,3%, mang gen HbE là 27,5%, mang gen  $\beta$ -thalassemia là 2,5%. Tỷ lệ mang huyết sắc tố E cao nhất ở dân tộc Thổ (54%), thấp nhất ở dân tộc Chứt (7,2%). Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia cao nhất ở dân tộc Chứt, Khơ Mú và Thổ lần lượt là 39,7%, 23,5% và 16,5%. Tỷ lệ  $\beta$ -thal thấp nhất ở dân tộc Thổ (1%) và cao nhất ở dân tộc Chứt (4,7%). Kết quả nghiên cứu người mang gen  $\alpha$ -thal của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon (năm 1992), tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -

thal là 30 - 40% ở miền Bắc Thái Lan và Lào. Tỷ lệ mang gen  $\beta$  - thal tương tự với nghiên cứu Suthat từ 1-9% và tỷ lệ HbE khoảng 50 - 60% ở khu vực giữa 3 nước Thái Lan, Lào và Campuchia [6].

Người Thổ có tổng số dân 74.458 người (năm 2009) thuộc nhóm ngôn ngữ Việt Mường (gồm dân tộc Kinh, Thổ, Chứt, Mường), cư trú ở phía tây tỉnh Nghệ An gần biên giới với Lào. Theo bảng 3.1, 3.2 và 3.3 và biểu đồ 3.1 cho thấy dân tộc Thổ có tỷ lệ mang gen thalassemia/HST rất cao là 58,8%, chủ yếu là HbE (54%) và  $\alpha^0$ -thal (14%), và có tỷ lệ thấp mang gen  $\alpha^+$ -thal (2,7%),  $\beta^0$ -thal (0,7%) và  $\beta^+$ -thal (0,2%). Đặc điểm mang gen thalassemia/HST của dân tộc Thổ với tỷ lệ  $\alpha^0$ -thal cao (14%), giống dân tộc Mường (16,1%) và tỷ lệ HbE (Cd26) cao (54%) giống các dân tộc ở Lào, Thái Lan. Có 5 kiểu đột biến  $\alpha$ -globin là SEA, THAI, 3.4, 4.2 và HbCs với tỷ lệ lần lượt là 78,9%, 2,8%, 4,2%, 1,4% và 12,7%. Tác giả Fucharoen and Pranee Winichagoon (năm 1992), tỷ lệ mang gen  $\beta$  - thal từ 1-9% và tỷ lệ HbE khoảng 50 - 60% ở khu vực giữa 3

nước Thái Lan, Lào và Campuchia [6]. Tác giả Sayphon Phamany và cộng sự cũng báo cáo tỉ lệ mang gen thalassemia tại Lào khá cao (43,5%) với tỷ lệ HbE là 20%, tỉ lệ mang gen  $\alpha$ -thal là 12,8% và tỉ lệ mang gen  $\beta$ -thal là 2,82% [7]. Đặc điểm người dân tộc Thổ có xu hướng kết hôn gần nên có nhiều khả năng hai người cùng mang gen  $\alpha^0$  -thal kết hôn với nhau, mỗi lần sinh con, thai phụ sẽ có 25% nguy cơ thai nhi bị phù do nhận cả 2 bệnh  $\alpha^0$  -thal từ bố mẹ, thai thường không giữ được cho đến lúc sinh, và có thể ảnh hưởng đến sức khỏe của mẹ nếu không được can thiệp kịp thời. Vì vậy, những phụ nữ dân tộc Thổ rất cần được tuyên truyền giáo dục để hiểu về bệnh này để chủ động đi khám thai từ 3 tháng đầu và tốt nhất là khám trước kết hôn. Người Thổ có tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thal thấp (1%) với 2 kiểu đột biến là Cd17 và -28, nhưng với tỷ lệ HbE cao (54%), trong nghiên cứu này, chúng tôi đã gặp 2 trường hợp bị  $\beta$ -thal/HbE là  $\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$  và  $\beta^{-28}/\beta^{Cd26}$  (bảng 3.4), như vậy mặc dù tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thal thấp nhưng vẫn có sinh con bị bệnh thalassemia.

Dân tộc Chứt với số dân 6.417 người (2017) họ sống chủ yếu (85%) tại huyện miền núi phía tây của tỉnh Quảng Bình nơi có địa hình núi hiểm trở, chia cắt. Dân tộc Chứt được xếp vào nhóm dân tộc rất ít người. Theo bảng 3.1, 3.2, người Chứt có tỷ lệ mang gen Thalassemia/ huyết sắc tố cao là 46,9%, trong đó chủ yếu là mang gen  $\alpha$ -thalassemia (39,7%), tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thalassemia và Hb E là 4,7% và 7,2%. Dân tộc Chứt có đặc điểm là chỉ mang gen  $\alpha^+$  -thal (gồm đột biến 3.7 chiếm 73,2% và HbCs chiếm 26,8%) mà không phát hiện trường hợp nào mang gen  $\alpha^0$  -thal. Đối với Beta thalassemia, người Chứt chỉ có một kiểu đột biến (100%) là Cd17 ( $\beta^0$ -thalassemia). Mặc

dù tỷ lệ gen  $\alpha^+$  -thal rất cao trong dân tộc Chứt, nhưng nếu người dân tộc Chứt kết hôn với nhau thì sẽ không có nguy cơ sinh con bị bệnh alpha thalassemia, không có nguy cơ thai nhi bị phù do Hb Bart. Tuy nhiên, với tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thalassemia là 4,7% và Hb E là 7,2%, thì người dân tộc Chứt nếu kết hôn với nhau sẽ có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia ( $\beta^0/\beta^0$  thal hoặc  $\beta$  thal/HbE) có mức độ trung bình đến nặng. Những người bệnh ở thể bệnh này sẽ phải phụ thuộc điều trị truyền máu định kỳ tại bệnh viện. Với đặc điểm nơi sinh sống của người Chứt rất khó khăn và xa xôi, nếu có người bị bệnh thì khó được tiếp cận điều trị, sẽ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và nòi giống dân tộc.

Người Khơ Mú là sắc tộc sinh sống sớm nhất tại Lào, cùng với người Môn tại Thái Lan và người Mường tại Việt Nam tạo nên những cộng đồng cư dân bản địa sớm nhất ở khu vực. Theo báo cáo tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019, người Khơ Mú ở Việt Nam có dân số 90.602 người, sống tập trung tại tỉnh Nghệ An chiếm 50% và Thanh Hóa. Người Khơ Mú có tỷ lệ mang gen Thalassemia/HST chung là 37,7% trong đó  $\alpha^0$  -thal là 6,9%,  $\beta^0$  -thal là 2,1% và HbE là 16,6%. Dân tộc Mường sống tập trung chủ yếu ở Thanh Hóa, Hòa Bình, Phú Thọ, Sơn La; theo nghiên cứu của Viện Huyết học Truyền máu TW năm 2017 ở dân tộc Mường, tỷ lệ mang gen Thalassemia/HST là 38% trong đó  $\alpha^0$  -thal là 16,1%,  $\beta^0$  -thal là 5,7% và HbE là 17,9%. Như vậy, mặc dù Khơ Mú và Mường đều là dân bản địa gốc ở cùng khu vực, tỷ lệ mang gen Thalassemia/ huyết sắc tố của dân tộc Khơ Mú tương đương với dân tộc Mường, tuy nhiên tỷ lệ các loại đột biến  $\alpha^0$  -thal và  $\beta^0$  -thal ở dân tộc Khơ Mú thấp hơn ở dân tộc Mường, điều này có thể là do vị trí địa lý nơi cư trú của

Mường có xu hướng ra miền núi phía bắc Việt Nam. Theo bảng 3.2, 3.3, 3.4 và biểu đồ 3.1 cho thấy người Khơ Mú đa dạng kiểu gen với tỷ lệ  $\alpha$ -thal là 23,5%, gồm 5 loại đột biến là SEA, THAI, 3.7, 4.2 và HbCs với tỷ lệ tương đương là 19,3%, 8,4%, 39,8%, 3,6% và 28,9%; tỷ lệ  $\beta^0$ -thal là 2,1% với 2 kiểu đột biến là Cd17 và Cd41/42. Người Khơ Mú có tập quán là kết hôn gần, trong khu vực sinh sống. Nếu những người  $\alpha^+$ -thalassemia (HbCs) kết hôn với  $\alpha^0$ -thalassemia thì tỷ lệ sinh con bị HbH (HbCs) có biểu hiện lâm sàng thiếu máu mức độ từ nhẹ đến nặng. Những người mang gen  $\beta^0$ -thal kết hôn với người mang HbE thì có nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta$ thal/HbE, thể bệnh này có mức độ thiếu máu trung bình đến nặng.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu khảo sát tỷ lệ mang gen Thalassemia/bệnh huyết sắc tố 3 dân tộc Thổ, Chứt, Khơ Mú ở Bắc trung bộ cho thấy tỷ lệ mang gen bệnh Thalassemia có sự khác nhau giữa các dân tộc.

- Dân tộc Thổ, Chứt, Khơ Mú đều có người mang gen bệnh Thalassemia/huyết sắc tố với tỷ lệ cao lần lượt 58,8%; 46,9% và 37,7%;

- Kiểu gen bệnh Thalassemia của 3 dân tộc rất khác nhau, cụ thể: Dân tộc Thổ có tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal cao (14%) và HbE cao (54%),  $\beta$ -thal thấp (1%); dân tộc Chứt có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thal cao (4,7%),  $\alpha^+$ -thal cao (39,7%), không có người mang gen  $\alpha^0$ -thal. Dân tộc Khơ Mú có đủ các dạng đột biến gen globin  $\alpha^0$ -thal (6,9%),  $\alpha^+$ -thal (17,5%),  $\beta^0$ -thal (2,1%) và HbE (16,6%)

- Có 4 kiểu đột biến trên gen  $\beta$ -globin: Cd41/42, Cd17, Cd26, -28. Có 5 kiểu đột biến trên gen  $\alpha$ -globin là SEA, THAI, 3.7, 4.2 và HbCs.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dương Bá Trực** (2004), Phòng bệnh Beta Thalassemia - Một vấn đề cấp thiết và khả thi, Một số chuyên đề Huyết học truyền máu tập I, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 195-199.
2. **Phạm Quang Vinh và Nguyễn Hà Thanh** (2018), "Bệnh Hemoglobin di truyền.", Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu, (Nhà xuất bản Y học, Hà Nội), tr. 204-233.
3. **Rahimah AN, Nisha S, Safiah B, Roshida H, Punithawathy Y, Nurul H et al** (2012), Distribution of alpha thalassemia in 16 year old Malaysian Student in Penang, Melaka and Sabah. Med J Malaysia;67(6):565, tr. 70.
4. **Tổng cục dân số** (2019), "Kết quả toàn bộ Tổng điều tra dân số 2019.", Tổng cục dân số, Trung tâm Tư liệu và Dịch vụ Tổng kê, 19/12/2019, tr. p44.
5. **He S và LiJ** (2018), "Molecular characterization of Alpha and Beta - Thalassemia in the Yuli region of Southern China Gene".
6. **Thalassemia in southeast asia: problems and strategy for prevention and control** Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon. Southeast asean 1 trop med public health. Vol 23 No 4 December 1992
7. **Sayphonh Phanamary, Supantitra Chanparsert và Thongper Mmunkongdee** (2019), "Molecular prevalence of thalassemia and hemoglobinopathies among the Lao Loum Group in the Lao People's Democratic Republic".
8. **John Old, Cornelis L. và et al Harteveld Joanne** (2012), "Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders", Volume II (2012), Thalassemia International Federation, 2nd edition.

## KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM MANG GEN THALASSEMIA VÀ BỆNH HUYẾT SẮC TỐ Ở 16 DÂN TỘC THUỘC VÙNG DUYÊN HẢI NAM TRUNG BỘ VÀ TÂY NGUYÊN

Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà,  
Vũ Hải Toàn, Ngô Mạnh Quân, Lê Thị Thanh Tâm,  
Lê Xuân Hải, Dương Quốc Chính, Nguyễn Anh Trí(\*)

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ và đặc điểm kiểu đột biến gen Thalassemia và bệnh Huyết sắc tố ở 16 dân tộc thuộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 7.079 người thuộc 16 dân tộc ở 8 tỉnh thuộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên. **Kết quả:** Tỷ lệ người mang gen Thalassemia/ Huyết sắc tố chung là 60,5% (24% - 88,6%); 3 dân tộc có tỷ lệ mang gen cao là Raglai (88,6%), Chu Ru (83,9%), Ê đê (80,1%); 3 dân tộc có tỷ lệ mang gen thấp nhất trong nhóm 16 dân tộc của nghiên cứu lần lượt là Chăm (38,1%), Cơ Tu (29,4%) và Giẻ Triêng (24,9%). Các dân tộc chủ yếu mang gen  $\alpha^+$  thalassemia (50,3%) và HbE (25,8%), tỷ lệ mang đột biến nặng rất thấp  $\alpha^0$ -thalassemia (0,8%),  $\beta^0$ -thalassemia (0,1%). **Kết luận:** Tỷ lệ mang gen Thalassemia và bệnh Huyết sắc tố của 16 dân tộc ở 9 tỉnh thuộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên đều rất cao, trong đó chủ yếu là các đột biến  $\alpha^+$ thalassemia và HbE. Phát hiện 1 tỷ lệ nhỏ người bị bệnh Alpha Thalassemia và Beta thalassemia/HbE trong cộng đồng.

**Từ khóa:** Thalassemia, bệnh Huyết sắc tố, duyên hải miền trung, tây nguyên, tan máu bẩm sinh.

### SUMMARY

#### THE STUDY ON THE PREVALENCE OF THALASSEMIA/HEMOGLOBINOPATHY AMONG THE 16 ETHNIC MINORITIES IN SOUTHERN CENTRAL COAST AND CENTRAL HIGHLAND VIETNAM

**Objectives:** Determining the rate and characteristics of the Thalassemia genetic mutation and Hemoglobin disease among 16 ethnic groups in the South Central Coast and the Central Highlands. **Objects and research methods :** The population of the study is 7.079 people with 16 ethnic groups in 8 provinces in the South Central Coast and Central Highlands. **Results:** Percentage of people carrying the Thalassemia/ hemoglobinopathy was 60,5% (24% - 88.6%); 3 ethnic groups with high rate of genetic carrier are Raglai (88.6%), ChuRu (83.9%), Ê đê (80,1%); The 3 ethnic groups with the lowest rate of carrier in the group in the study are Cham (38.1%), Co Tu (29.4%) and Gie Trieng (24.9%). These ethnic groups mostly carry the  $\alpha^+$  thalassemia (50,3%) and HbE (25,8% ), the rate of carrying  $\alpha^0$ -thalassemia (0.8%) and  $\beta^0$ -thalassemia (0.1%) is very quiet low. **Conclusion:** Rate of the Thalassemia and Hemoglobinopathy carriers among 16 ethnic groups in 8 provinces of the South Central Coast and the Central Highlands is very high, of which the mutations are mainly  $\alpha^+$  thalassemia and HbE. Detecting a small percentage of people has Alpha thalassemia (HbH) and beta thalassemia/HbE in the community.

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

**Keywords:** Thalassemia, Hemoglobinopathy, South Central Coastal, Central Highland.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền bẩm sinh phổ biến nhất trên thế giới, trong đó có Việt Nam và tập trung chủ yếu ở các dân tộc thiểu số. Khu vực Duyên hải Nam Trung Bộ và Tây Nguyên gồm 13 tỉnh, thành với dân số khoảng trên 15 triệu người (chiếm 16% dân số cả nước), có hơn 40 dân tộc cùng sinh sống. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào khảo sát về tỷ lệ mang gen Thalassemia của khu vực này, vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: “*Xác định tỷ lệ và đặc điểm kiểu đột biến gen Thalassemia và bệnh Huyết sắc tố ở 16 dân tộc thuộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên*”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Gồm 7.079 học sinh thuộc 16 dân tộc ở các tỉnh thuộc khu vực Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên tham gia nghiên cứu: Hrê (567), Chăm (543), Xơ Đăng (509), Raclay (500), Giẻ Triêng (477), Co (474), Ba Na (463), Gia Rai (460), Cơ Tu (445), Bru – Vân Kiều (429), M nông (415), Cờ Ho (401), Tà Ôi (368), Chu Ru (330), Ê Đê (272), Mạ (426).

### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Có cha mẹ cùng dân tộc. Trong thời điểm nghiên cứu không có các biểu hiện sốt, nhiễm trùng hoặc bệnh lý khác. Tự nguyện tham gia nghiên cứu

**Thời gian:** từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017

**Địa điểm nghiên cứu:** Tại các trường THPT/ THCS tại các tỉnh có người dân tộc sống tập trung nhiều nhất tại các tỉnh Quảng

Trị, Quảng Nam, Quảng Ngãi, Ninh Thuận, Kon Tum, Gia Lai, Đắc Lắc, Lâm Đồng. Xét nghiệm thực hiện tại BVĐK tỉnh và Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích

### Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

Với mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$  có  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

Hệ số thiết kế: Do lựa chọn mẫu chùm nên chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế là 2.

Các dân tộc đã biết tỷ lệ mang gen: Đối với Ê Đê, chọn  $p = 0,32$  và M' Nông chọn  $p = 0,24$  (Theo nghiên cứu của Sean'Riordan – 2010). Các dân tộc chưa biết tỷ lệ mang gen: Cỡ mẫu được tính riêng theo từng dân tộc hoặc nhóm dân tộc có nguy cơ và dân số khác nhau:

- Nhóm dân tộc có tỷ lệ kết hôn cận huyết  $\geq 10\%$ :  $p = 0,3$ ;  $\epsilon = 0,25$ , có 6 dân tộc Bru – Vân Kiều, Tà Ôi, Cơ Tu, Cơ Ho, Chu Ru, Mạ, cỡ mẫu mỗi dân tộc là 287.

- Các dân tộc thiểu số còn lại: Ước tính tỷ lệ mang gen  $p = 0,25$  ( $\epsilon = 0,25$ ), cỡ mẫu mỗi dân tộc là 369.

Như vậy: Tổng số cỡ mẫu cần có tối thiểu là 5.324 người

Thực tế thu được 7.079 mẫu và cỡ mẫu của mỗi dân tộc đều vượt số lượng yêu cầu tối thiểu.

### Phương pháp tiến hành

Học sinh được tập trung, tư vấn và tổ chức thu thập thông tin cá nhân, lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu nghiên cứu được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm tế bào tự động, sinh hóa máu (sắt huyết

thanh bằng kỹ thuật so màu, ferritin bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang), xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, GAP – PCR, xác định các đột biến gen tổng hợp chuỗi alpha globin, chuỗi beta globin.

**Tiêu chuẩn chẩn đoán**

Có mang gen alpha thalassemia: Có  $\geq 1$  đột biến; mang gen  $\alpha^0$  khi xác định có SEA,

THAI;  $\alpha^+$  khi xác định có đột biến 3.7, 4.2, HbCs, HbQs.

Có mang gen beta thalassemia: Có  $\geq 1$  đột biến; mang gen  $\beta^0$  khi xác định có Cd17, Cd41/42, Cd 71/72, IVS1-1, IVS1-5; mang gen  $\beta^+$ : -28, -88, 90.

Mang gen bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG  $\rightarrow$  AAG).

**Phân tích và xử lý số liệu**

Phần mềm Excel 2010

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

*Bảng 3.1. Tỷ lệ người mang gen Thalassemia/HST ở các dân tộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên*

TT	Dân tộc	Chung	Alpha 0	Alpha +	Beta 0	Beta +	HbE	Phối hợp $\alpha$ -globin và $\beta$ -globin (n,%)
		Tần số (n,%)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	
1	Raglai (n=500)	443 (88,6)	1 (0,2)	426 (85,2)	1 (0,2)	0	156 (31,2)	141 (28,2)
2	Chu Ru (n=330)	277 (83,9)	4 (1,2)	234 (70,9)	0	0	130 (39,4)	89 (27,0)
3	Ê đê (n=272)	218 (80,1)	4 (1,5)	177 (65,1)	0	0	135 (49,6)	97 (35,7)
4	Vân Kiều (n=429)	340 (79,3)	2 (0,5)	266 (62,0)	0	0	226 (52,7)	152 (35,4)
5	Mạ (n=426)	335 (78,6)	11 (2,6)	296 (69,5)	0	0	132 (31)	91 (22,8)
6	M nông (n=415)	326 (78,6)	8 (1,9)	296 (71,3)	0	0	140 (33,7)	111 (26,7)
7	Cờ ho (n=401)	300 (74,8)	5 (1,3)	250 (62,3)	0	0	125 (31,2)	79 (19,7)
8	Tà Ôi (n=368)	275 (74,7)	3 (0,8)	233 (63,3)	2 (0,5)	0	146 (39,7)	107 (29,1)
9	Gia Rai (n=460)	337 (73,3)	1 (0,2)	266 (57,8)	0	0	179 (38,9)	109 (23,7)
10	Bana (n=463)	320 (69,1)	4 (0,9)	282 (60,9)	0	0	89 (19,2)	53 (11,4)
11	Hre (n=567)	272 (48)	0	220 (38,8)	0	0	77 (13,6)	25 (4,4)



12	Xơ Đăng (n=509)	197 (38,7)	1 (0,2)	173 (34,0)	1 (0,2)	0	44 (8,6)	22 (4,3)
13	Co (n=474)	184 (38,8)	9 (1,9)	107 (22,6)	1 (0,2)	0	92 (19,4)	24 (5,1)
14	Chăm (n=543)	207 (38,1)	9 (1,7)	142 (26,2)	0	0	74 (13,6)	18 (3,3)
15	Cơ tu (n=445)	131 (29,4)	1 (0,2)	97 (21,8)	1 (0,2)	0	53 (11,9)	19 (4,3)
16	Giè Triêng (n=477)	119 (24,9)	0 (0)	96 (20,1)	2 (0,42)	0	27 (5,7)	6 (1,3)
	<b>Tổng số (7079)</b>	4281 (60,5)	63 (0,9)	3561 (50,3)	8 (0,1)	0	1825 (25,8)	1.143 (16,1%)

Tỷ lệ mang gen Thalassemia/HST của 16 dân tộc ở Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên cao; tỷ lệ mang gen trung bình là 60,5% (thấp nhất là 24,9% và cao nhất là 88,6%). Có 10/16 dân tộc có tỷ lệ mang gen trên 69%. Tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia cao chiếm 50,3%, mang gen HbE có tỷ lệ 25,8%, tỷ lệ mang gen là  $\beta^0$ -thalassemia thấp là 0,1%.

**Bảng 3.2. Đặc điểm các đột biến gen  $\alpha$  globin ở các dân tộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên**

Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ % trong các kiểu gen ĐB	Tỷ lệ % trong các kiểu gen ĐTNC	Alen đột biến	Số lượng	Tỷ lệ % trong các alen ĐB	Tỷ lệ % trong ĐTNC
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1645	45,8	23,3	3.7	2954	66,8	41,7
$\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$	1065	29,7	15	HbCS	1383	31,3	19,5
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	487	13,6	6,9	SEA	61	1,4	0,9
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{Cs}\alpha$	315	8,8	4,5	4.2	17	0,4	0,24
$--_{SEA}/\alpha\alpha$	41	1,1	0,6	HbQs	2	0,05	0,03
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	14	0,4	0,2	THAI	2	0,05	0,03
$--_{SEA}/-\alpha^{3.7}$	19	0,5	0,3				
$--_{THAI}/\alpha^{Cs}\alpha$	2	0,06	0,03				
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{Qs}\alpha$	1	0,03	0,01				
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{Qs}\alpha$	1	0,03	0,01				
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{Cs}\alpha$	1	0,03	0,01				
$--_{SEA}/-\alpha^{4.2}$	1	0,03	0,01				
Tổng kiểu gen ĐB	3592	100	50,7	Tổng alen ĐB	4419	100	62,4
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	3487		49,3				
<b>Tổng cộng</b>	<b>7079</b>						

Phát hiện 12 kiểu đột biến gen alpha thalassemia, trong đó kiểu gen  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  và  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  nhiều nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 45,8% và 29,7%. Các Alen đột biến 3.7, HbCs có tỷ lệ cao lần lượt là 66,8%; 31,3%. Tỷ lệ alen  $\alpha^0$ -thal rất thấp, chỉ có 0,9% trong cộng đồng. Có 22 trường hợp bị bệnh Alpha Thalassemia chiếm 0,3% ( $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ ,  $--^{THAI}/\alpha^{Cs}\alpha$  và  $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$ ).

**Bảng 3.3. Đặc điểm các đột biến  $\beta$  globin ở các dân tộc vùng Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên**

Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ % trong các kiểu gen ĐB	Tỷ lệ % trong các kiểu gen NC	Alen đột biến	Số lượng	Tỷ lệ % trong các alen ĐB	Tỷ lệ % trong ĐT NC
$\beta^{Cd26}/\beta$	1606	83,7	22,7	Cd26	2042	99,6	28,9
$\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$	217	11,2	3,1	IVS1-1	3	0,15	0,04
$\beta^{Cd17}/\beta$	1	0,05	0,01	Cd17	2	0,09	0,02
$\beta^{Cd17}/\beta^{Cd26}$	1	0,05	0,01	Cd41/42	1	0,05	0,01
$\beta^{Cd41/42}/\beta$	1	0,05	0,01	IVS1-5	1	0,05	0,01
$B^{IVS1-5}/\beta$	1	0,05	0,01	IVS2.654	1	0,05	0,01
$\beta^{IVS1-1}/\beta$	3	0,16	0,04				
$\beta^{IVS2.654}/\beta^{Cd26}$	1	0,05	0,01				
Tổng kiểu gen ĐB	1831	100	27,3	Tổng alen ĐB	2050	100	28,95
$\beta/\beta$	5248		72,7				
<b>Tổng số</b>	<b>7079</b>						

Có 8 kiểu gen  $\beta$ -globin đột biến, kiểu gen  $\beta/\beta^{Cd26}$  là phổ biến nhất (83,2%). Trong các đột biến gen  $\beta$ -globin, đột biến Cd26 (HbE) là chủ yếu (99,6%), các đột biến  $\beta$ -thal rất thấp, dưới 0,1% trong cộng đồng.

#### IV. BÀN LUẬN

Khu vực Duyên hải Nam Trung bộ và Tây Nguyên là nơi tập trung sinh sống của hơn 40 dân tộc thiểu số, bao gồm các dân tộc bản địa và 1 số dân tộc di cư từ các khu vực khác. Những dân tộc bản địa ở đây là Raglai, Bru Vân Kiều, Hre, Xơ Đăng, Ba Na, Co, Tà ôi,

Gia Rai, ChuRu, Cờ Ho, Ê đê, Mnông, Chăm, Cơ Tu, Giẻ Triêng, Mạ; các dân tộc di dân từ miền Bắc đến như H'mông, Thái, Mường, Dao, Hoa, Nùng, Tày. Về địa lý, Duyên hải Nam Trung bộ có 1 bên là biển, 1 bên là các tỉnh Tây Nguyên; còn Tây Nguyên có biên giới tiếp giáp với

Campuchia và Đông Nam Bộ. Nghiên cứu của chúng tôi trên những người dân có bố mẹ cùng dân tộc, nên họ là những người có nguồn gốc tại địa phương này.

Kết quả của nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy 16 dân tộc ở vùng Duyên hải Nam Trung bộ và Tây Nguyên có tỷ lệ người mang gen Thalassemia/ Huyết sắc tố rất cao, trung bình là 60,5%. 3 dân tộc có tỷ lệ mang gen cao nhất là Raglai (88,6%), Chu Ru (83,9%), Ê đê (80,1%); 3 dân tộc có tỷ lệ mang gen thấp trong nhóm là Chăm (38,1%); Cơ Tu (29,4%); Giê Triêng (24,9%). Các dân tộc chủ yếu mang gen  $\alpha^+$  thalassemia (50,3%) và HbE (25,8%), tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thalassemia là 0,8% và  $\beta^0$ -thalassemia 0,1%. Có 16,1% số người mang đồng thời cả gen  $\alpha$ -thalassemia và HbE.

Tại các khu vực này, tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia và HbE của các dân tộc lần lượt là 50,3% và 25,8%. Trong tổng số các mẫu nghiên cứu chỉ có 0,9% mang gen  $\alpha^0$ -thalassemia và 0,1% mang gen  $\beta^0$ -thalassemia. Các kiểu gen có tỷ lệ cao và phổ biến nhất là  $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  (45,8%),  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  (29,7%),  $\beta^{Cd26}/\beta$  (83,2%). Dân tộc Raglai có tỷ lệ mang gen HbE là 31,2% và Beta thalassemia là 0,2%. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của S. O'Riordan, tỷ lệ HbE ở dân tộc Raglai là 14,4% và Beta Thalassemia là 0,1% [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mang gen của dân tộc Ê Đê và dân tộc M'ông lần lượt là 80,1% và 78,3%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Thúy Minh (2015), cho thấy tỷ lệ mang gen alpha thalassemia ở người Ê Đê là 32,7% và M'ông là (18,6%) [2]. Tỷ lệ người Ê đê và M'ông mang gen alpha thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Trần Thị Thúy Minh có thể là do trong nghiên cứu của Trần Thị Thúy Minh dùng

ngưỡng sàng lọc MCV < 80 fl nên có thể bỏ sót khá nhiều người mang đột biến này. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà cho thấy với người mang gen  $\alpha^+$  thalassemia chỉ 20,9% có MCV < 80 fl, và 62,8% MCH < 27pg, có 62,8% có giá trị MCV trong khoảng 80 – 85 fl, 27,9% có MCH trong khoảng 27 – 28pg [3].

Chúng tôi nhận thấy Raglai và Chăm là các dân tộc có cùng nguồn gốc. Tuy nhiên đặc điểm mang gen bệnh của 2 dân tộc này lại có sự khác nhau rõ rệt, dân tộc Raglai có tỷ lệ mang gen rất cao 88,6%, còn dân tộc Chăm lại thấp hơn là 38,1%. Điều đó chứng tỏ rằng, tỷ lệ mang gen bệnh Thalassemia/ Huyết sắc tố không hoàn toàn phụ thuộc vào nguồn gốc dân tộc, hệ ngôn ngữ mà còn phụ thuộc vào tính địa dư.

Đột biến  $\alpha^0$ -thalassemia (đột biến SEA, THAI) gặp ở 14/16 các dân tộc, tuy nhiên với tỷ lệ thấp dưới 3%. Như vậy, nếu người dân của những dân tộc này kết hôn với nhau thì nguy cơ bị phù thai ( $--^{SEA}/--^{SEA}$ ) thấp. Tuy nhiên, tỷ lệ các alen đột biến 3.7 và HbCs cao lần lượt là 66,8% và 31,3% trong tổng số các alen đột biến; và chiếm tỷ lệ 41,7% và 19,5% trong tổng số đối tượng nghiên cứu. Do vậy khả năng những trường hợp mang gen  $\alpha^0$ -thalassemia kết hôn với những người mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia (3.7; 4.2; HbCS) lại khá cao, những cặp vợ chồng này sẽ có nguy cơ sinh con bị bệnh HbH với kiểu đột biến  $--^{SEA}/\alpha^{Cs}\alpha$ , có biểu hiện lâm sàng từ nhẹ đến nặng hoặc bệnh HbH với kiểu đột biến  $-^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ ,  $-^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  thường có biểu hiện thiếu máu nhẹ. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đã phát hiện 15 trường hợp bị bệnh Alpha Thalassemia, đây cũng là những bệnh nhân thể nhẹ, không phụ thuộc truyền máu, chiếm 0,5% với các kiểu gen  $-^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ ,  $-^{THAI}/\alpha^{Cs}\alpha$ ,  $-^{SEA}/-\alpha^{4.2}$ .

Tỷ lệ đột biến  $\beta^0$ -thalassemia (đột biến CD17, CD41/42, IVS2-654; IVS1-1, IVS1-5) chiếm 0,1%; tuy không phát hiện các đột biến  $\beta^+$ -thalassemia nhưng tỷ lệ alen đột biến CD26 (HbE) cao chiếm 99,6 % trong tổng số các alen đột biến và 28,9% trong tổng số đối tượng nghiên cứu. Vì vậy trường hợp mang gen  $\beta^0$ -thalassemia kết hôn với những người mang gen HbE thì vẫn có nguy cơ sinh con bị bệnh Beta Thalassemia/HbE với biểu hiện lâm sàng từ nhẹ đến nặng, trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 2 trường hợp chiếm 0,1% bị bệnh Beta Thalassemia/HbE với các kiểu gen  $\beta^{CD17}/\beta^{CD26}$  và kiểu gen  $\beta^{IVS2-654}/\beta^{CD26}$ . Tuy nhiên tỷ lệ  $\beta^0$ -thalassemia thấp là 0,1% nên nguy cơ sinh con bị bệnh Thalassemia thuộc thể phụ thuộc truyền máu ở những cặp vợ chồng cùng dân tộc là thấp.

Tỷ lệ các alen đột biến 3.7, HbCs và HbE cao lần lượt là 41,7; 19,5% và 28,9% trong tổng số đối tượng nghiên cứu, tuy nhiên với đặc điểm các đột biến này là đột biến nhẹ nên mặc dù là đồng hợp tử  $\beta^{CD26}/\beta^{CD26}$ ,  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$  hoặc dị hợp tử kép như  $-\alpha^{3.7}/\alpha^{Cs}\alpha...$  cũng không gây nên biểu hiện lâm sàng. Những người này không thiếu máu hoặc thiếu máu rất nhẹ.

Khu vực Duyên hải Nam Trung bộ và Tây Nguyên tiếp giáp với Lào, Campuchia và là cửa ngõ ra biển của Thái Lan, chúng tôi nhận thấy kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu của 1 số nước trong khu vực Đông Nam Á như báo cáo của Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon (năm 1992), tỷ lệ mang gen alpha thalassemia là 30 - 40% ở miền Bắc Thái Lan và Lào, tỷ lệ mang gen beta thalassemia từ 1–9% và tỷ lệ HbE khoảng 50 – 60% ở khu vực giữa 3 nước Thái Lan, Lào và Campuchia [4]. Nghiên cứu của Savongsy

O1, Fucharoen S (2008) về tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia/HST của phụ nữ ở Lào cho thấy tỷ lệ mang gen alpha, beta thalassemia và HbE là 12,7%, 3,6% và 30,2%. [5]. Kết quả nghiên cứu của Munkongdee ở Campuchia với tỷ lệ mang gen bệnh chung là 62,7%, trong đó tỷ lệ HbE (13,9% - 33,1%) [6].

Đặc điểm tỷ lệ mang gen alpha thalassemia và HbE cao trong các dân tộc Duyên hải Nam trung bộ và Tây Nguyên có liên quan đến dịch sốt rét. Một số tỉnh ở vùng Duyên hải Nam Trung bộ như Ninh Thuận, Quảng Bình, Quảng Trị, Quảng Nam và một số tỉnh ở Tây Nguyên như Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Đắk Nông, Lâm Đồng đều là nơi từng có dịch sốt rét lưu hành cao [7]. Theo nghiên cứu của Wambua S, Mwangi TW và cộng sự cho thấy người mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia (đồng hợp tử hoặc dị hợp tử) mặc dù bị nhiễm Plasmodium falciparum nhưng không có triệu chứng lâm sàng [8]. Tác giả Kesinee Chotivanich và cộng sự nghiên cứu trên in vitro sự xâm nhập của Plasmodium falciparum vào các hồng cầu có các thành phần huyết sắc tố khác nhau (bình thường –HbAA; bất thường HbH, AE, EE, HCS,  $\beta$ -thalassemia E) cho thấy tỷ lệ hồng cầu có huyết sắc tố bất thường bị Plasmodium falciparum xâm nhập thấp hơn so với hồng cầu bình thường. Đặc biệt hồng cầu HbAE có khả năng kháng lại sự xâm nhập của ký sinh trùng sốt rét là cao nhất [9]. Như vậy, qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy người dân sống ở vùng dịch sốt rét có tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia và HbE cao hơn hẳn các khu vực không có dịch sốt rét.

Tỷ lệ mang gen thalassemia/Huyết sắc tố của 16 dân tộc thuộc vùng Duyên hải Nam Trung bộ và Tây Nguyên tuy rất cao, nhưng

đa phần đều là các đột biến gen globin nhẹ do đó việc kết hôn gần trong các dân tộc này với nhau thì nguy cơ sinh con bị bệnh Thalassemia mức độ nặng thấp hơn so với các khu vực khác. Tuy nhiên, khu vực Tây Nguyên có số dân sinh sống là 5.107.437, và có một lượng khá lớn người dân tộc ở Bắc Bộ di cư vào như H'mông (48.877 - 0,96%), Thái (40.556 - 0,8%), Mường (35.544 - 0,7%), Dao (35.176 - 0,69%), Hoa (23.882 - 0,47%), Nùng (15.362 - 0,3%), Tày (14.798 - 0,29%) [10]. Các dân tộc Thái, Mường, Dao, Tày, Nùng từ Miền Bắc có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thalassemia và  $\beta^0$ -thal khá cao, nên nếu người dân tộc thiểu số ở Tây Nguyên kết hôn với các dân tộc ở miền Bắc di dân thì sẽ có nguy cơ sinh con bị HbH và Beta thal/HbE, là những bệnh nhân Thalassemia có thể phải điều trị truyền máu.

## V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát trên 7.079 người ở 16 dân tộc sinh sống chủ yếu tại Duyên hải Nam Trung bộ và Tây Nguyên cho thấy tình trạng mang gen bệnh Thalassemia/HST rất cao với tỷ lệ chung là 60,5%. Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia cao chiếm 51,1%, HbE có tỷ lệ 25,8%, tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thalassemia thấp 0,1%. Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia phối hợp HbE là 16,2%. Nghiên cứu cũng phát hiện 1 tỷ lệ nhỏ người bị bệnh Thalassemia trong cộng đồng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S. O'Riordan, et al. (2010), "Large scale screening for haemoglobin disorders in southern Vietnam: implications for avoidance and management", Br J Haematol. 150(3), tr. 359-64.],
2. Trần Thị Thúy Minh (2015). Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh alpha và beta thalassemia ở trẻ em dân tộc Ê đê và M'ông tỉnh Đắk Lắk. Luận án tiến sỹ
3. Nguyễn Thị Thu Hà (2016). Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học Truyền máu TW. Y học Việt Nam , tập 448 (169 – 176)
4. **Thalassemia in southeast asia: problems and strategy for prevention and control** Suthat Fucharoen and Pranee Winichagoon. Southeast asean 1 trop med public health. Vol 23 No 4 December 1992
5. Savongsy O<sup>1</sup>, Fucharoen S. **Ann Hematol.** 2008 Aug;87(8):647-54. doi: 10.1007/s00277-008-0490-z. Epub 2008 Apr  
Thalassemia and hemoglobinopathies in pregnant Lao women: carrier screening, prevalence and molecular basis
6. Munkongdee T và cs (2016). Molecular Epidemiology of Hemoglobinopathies in Cambodia. Hemoglobin 2016 Jun 40 (3), 163 – 7.]
7. Quyết định số 4845/QĐ-BYT ngày 8/9/2016 về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét
8. Wambua S, Mwangi TW, Kortok M, Uyoga SM, Macharia AW, et al. (2006) The effect of  $\alpha^+$ -thalassaemia on the incidence of malaria and other diseases in children living on the coast of Kenya. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030158
9. Kesinee Chotivanich, Rachanee and et. **Hemoglobin E: a balanced polymorphism protective against high parasitemias and thus severe P.falciparum malaria.** BLOOD, 15AUGUST 2002VOLUME 100, NUMBER 1172 – 1176]
10. Tổng điều tra dân số và nhà ở (2009)

## ĐẶC ĐIỂM MANG GEN BỆNH THALASSEMIA VÀ HUYẾT SẮC TỐ CỦA 3 DÂN TỘC CHƠ RO, KHMER VÀ STIÊNG Ở MIỀN NAM VIỆT NAM

Bạch Quốc Khánh, Vũ Hải Toàn,  
Nguyễn Thị Thu Hà, Dương Quốc Chính, Lê Xuân Hải,  
Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Anh Trí(\*)

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đặc điểm mang gen bệnh Thalassemia và HST của ba dân tộc Chơ Ro, Khmer; Stiêng. **Đối tượng nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ mang gen của cả 3 dân tộc đều cao, cụ thể dân tộc Stiêng là 78%, Chơ Ro 73,6% và Khơ Me là 43,8%. Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal của dân tộc Chơ Ro, Stiêng và Khmer lần lượt là 62,5%, 59,8% và 20%. Tỷ lệ các kiểu đột biến  $\alpha$ -globin của dân tộc Chơ Ro là 3.7 (82,1%), HbCs (14,2%), SEA (3,2%), 4.2 (0,5%). Tỷ lệ các kiểu đột biến  $\alpha$ -globin của dân tộc Stiêng là 3.7 (82,7%), SEA (13,5%), HbCs (3,8%). Tỷ lệ các kiểu đột biến  $\alpha$ -globin của dân tộc Khmer là 3.7 (57%), HbCs (22,8%), 4.2 (10,1%), SEA (8,9%), C2delT (1,3%). Tỷ lệ mang gen HbE của dân tộc Chơ Ro, Stiêng và Khmer lần lượt là 38%, 54,9% và 29,7%. Cả 3 dân tộc đều không phát hiện đột biến  $\beta$ -Thal. **Kết luận:** Cả 3 dân tộc ở Nam bộ đều có tỷ lệ mang gen bệnh Thal/HST khá cao (43,8% đến 78%). Chỉ mang gen  $\alpha$ -thal (45,7%) và HbE (36,7%). Không thấy trường hợp nào mang gen  $\beta$ -thal.

**Từ khóa:** thalassemia, bệnh huyết sắc tố, dân tộc Chơ Ro, Khmer, Stiêng.

### SUMMARY

#### STUDY ON CHARACTERISTICS OF THALASSEMIA/HEMOGLOBINOPATHY IN ETHNIC MINORITIES: CHORO, KHMER, STIEENG IN SOUTH OF VIETNAM

**Objectives:** Identifying the thalassemia/hemoglobinopathies prevalence and genetics mutations of the 3 ethnic minorities Cho Ro, Khmer, Stieeng in Southern Vietnam. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** Prevalence of thalassemia/hemoglobinopathies of Cho Ro, Stieeng and Khmer are 73.6%, 78% and 43.8%, respectively. Prevalence of  $\alpha$ -thal in Cho Ro, Stieeng and Khmer ethnics are 62.5%, 59.8% and 20%. Proportion of  $\alpha$ -globin mutations in Cho Ro are 3.7 (82.1%), HbCs (14.2%), SEA (3.2%), 4.2 (0.5%). Proportion of  $\alpha$ -globin mutations in Stieeng are 3.7 (82.7%), SEA (13.5%), HbCs (3.8%). Proportion of  $\alpha$ -globin mutations in Khmer are 3.7 (57%), HbCs (22.8%), 4.2 (10.1%), SEA (8.9%), C2delT (1.3%). Prevalence of HbE in Cho Ro, Stieeng và Khmer are 38%, 54.9% and 29.7% respectively. The  $\beta$ -thal mutation did not be detected in 3 populations. **Conclusions:** All 3 ethnics group of Cho Ro, Stieeng and Khmer in Southern Vietnam have a high rate of Thal/hemoglobinopathy carriers (from 43.8% to 78%). The majority are  $\alpha$ -thal (45.7%) and HbE (36.7%). Didn't find anyone carrying  $\beta$ -thal gene mutation in Cho Ro, Khmer, Stieeng ethnic groups.

**Keywords:** Thalassemia, hemoglobinopathies, ethnic minorities, Southern Vietnam

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh di truyền có tỷ lệ mắc cao nhất trên thế giới, nhưng có tính địa dư rõ rệt. Bệnh tập trung nhiều ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, Châu Á – Thái Bình Dương trong đó có Việt Nam. Trên toàn cầu, có 80 đến 90 triệu người mang gen bệnh thalassemia (chiếm gần 1,5% dân số toàn thế giới), trong đó riêng khu vực Đông Nam Á chiếm khoảng 50% (tỷ lệ người mang gen thalassemia tại Đông Nam Á khoảng 7,6%) [1,2]. Thalassemia là bệnh không thể chữa khỏi được nhưng phòng được. Qua thực tiễn cho thấy, chi phí đầu tư cho phòng bệnh nhỏ hơn rất nhiều so với chi phí điều trị và hiệu quả rất lớn.

Nam Bộ là nơi cư trú của người Việt (Kinh) – chiếm số đông và các tộc người thiểu số là cư dân bản địa: Stiêng, Chơ Ro hoặc di dân: Khmer, Hoa, Chăm, Tày, Nùng, Mường, Thổ... Những năm gần đây xu hướng gia tăng các dòng di dân của người dân tộc Khmer, Chăm từ Tây Nam Bộ đến các tỉnh, thành khu vực Đông Nam Bộ và di dân quốc tế sang Campuchia. Trong vòng 5 năm lại đây, theo số liệu phân tích của 1 số đề tài khảo sát, ước tính số lao động của người Khmer đi làm ở vùng Đông Nam Bộ chiếm tỷ trọng gần 30% dân số trong độ tuổi lao động (tương đương khoảng 20% dân số của vùng). Xu hướng này có nhiều yếu tố khách quan. Sự giao thoa và giao lưu về kinh tế, văn hóa ngày càng diễn ra mạnh mẽ nên những người dân tộc di cư đến và người dân bản địa có thể kết hôn với nhau thì tỷ lệ mang gen và bệnh thalassemia sẽ tăng lên đối với dân tộc có tỷ lệ thấp và làm đa dạng sự tương tác các kiểu đột biến của các dân tộc.

Để triển khai tốt công tác phòng bệnh, việc hiểu biết về tình hình dịch tễ và phân bố

đột biến gen bệnh là rất cần thiết. Vùng Nam Bộ là vùng đất đa dân tộc, trong đó có nhiều dân tộc thiểu số mà đặc điểm gen bệnh thalassemia của các dân tộc này chưa được nghiên cứu nhiều. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: “*Mô tả đặc điểm mang gen bệnh và huyết sắc tố của ba dân tộc thiểu số sinh sống chủ yếu ở Nam bộ: Chơ Ro, Stiêng và Khmer*”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Gồm 970 học sinh THPT thuộc 3 dân tộc (Chơ Ro, Stiêng, Khmer) ở các tỉnh khu vực Nam bộ tham gia nghiên cứu.

### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Học sinh có cha mẹ cùng dân tộc; Trong thời điểm nghiên cứu không có các biểu hiện sốt, nhiễm trùng hoặc bệnh lý khác.

**Thời gian:** Từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017.

**Địa điểm nghiên cứu:** Lấy mẫu tại các trường THPT/ THCS tại các tỉnh tham gia nghiên cứu. Dân tộc Chơ Ro ở Đồng Nai, dân tộc Khơ me ở An Giang và dân tộc Stiêng ở Bình Phước. Xét nghiệm được thực hiện tại BVĐK tỉnh và Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích.

### Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

Với mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$  có

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$$

Hệ số thiết kế: Do lựa chọn mẫu chum nên chúng tôi chọn hệ số thiết kế là 2

Cỡ mẫu cụ thể được tính như sau:

▪ Hai dân tộc đã biết tỷ lệ mang gen: Đối với Stiêng, chọn  $p = 0,63$  và Khmer chọn  $p = 0,24$  (Theo nghiên cứu của Sean'Riordan – 2010), như vậy cỡ mẫu tối thiểu cần lấy lần lượt là 72 và 369.

▪ Chưa có nghiên cứu trước đây ở dân tộc Chơ Ro, nên chúng tôi ước tính tỷ lệ mang gen  $p = 0,20$  ( $E = 0,25$ ). Như vậy cỡ mẫu tối thiểu cần lấy là 492.

▪ Thực tế trong nghiên cứu này chúng tôi đã lấy được cỡ mẫu như sau: Dân tộc Stiêng 82 người, dân tộc Khmer 370 người và dân tộc Chơ Ro 518 người.

#### Phương pháp tiến hành

Học sinh được tập trung, tư vấn và tổ chức thu thập thông tin cá nhân, lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu nghiên cứu được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm tự động, sinh hóa máu (sắt huyết thanh bằng kỹ thuật so màu, ferritin bằng kỹ thuật

miễn dịch hóa phát quang), xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, GAP – PCR, giải trình tự gen xác định các đột biến gen tổng hợp chuỗi  $\alpha$ -globin, chuỗi  $\beta$ -globin.

#### Tiêu chuẩn chẩn đoán

▪ Có đột biến  $\alpha$ -thalassemia: Có  $\geq 1$  đột biến; mang gen  $\alpha^0$ -thal khi xác định có SEA, THAI;  $\alpha^+$ -thal khi xác định có đột biến 3.7, 4.2, HbCs, HbQs, c2delT.

▪ Có đột biến  $\beta$ -thalassemia: Có  $\geq 1$  đột biến; mang gen  $\beta^0$ -thal: Cd17, Cd41/42, Cd71/72, IVS1-1, IVS1-5, IVS2.654; mang gen  $\beta^+$ -thal -28, -29, -88, -90.

▪ Mang gen bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG  $\rightarrow$  AAG)

Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010 và SPSS 16.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Tỷ lệ mang gen thalassemia/HST ở dân tộc Chơ Ro, Stiêng, Khmer**

Dân tộc	Tỷ lệ mang gen (%)	$\alpha$ -globin (%)	$\beta$ -globin		$\alpha$ -globin và $\beta$ -globin (n, %)
			Beta (%)	HbE (%)	
Chơ Ro (n=518)	73,6	62,5	0	38,0	27,0
Stiêng (n=82)	78,0	54,9	0	59,8	36,6
Khmer (n=370)	43,8	20,0	0	29,7	5,7
<b>Chung</b>	<b>62,6</b>	<b>45,7</b>	<b>0</b>	<b>36,7</b>	<b>18,7</b>

Cả 3 dân tộc đều có tỷ lệ mang gen bệnh thal/HST rất cao (43,8% đến 78%). Chỉ mang gen  $\alpha$ -thal (45,7%) và HbE (36,7%), không thấy trường hợp nào mang gen  $\beta$  thal.

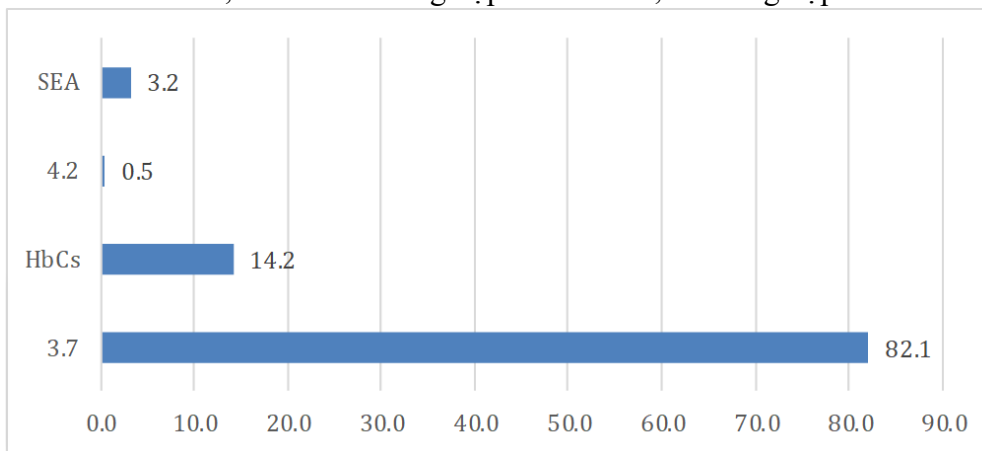
**Bảng 3.2. Tỷ lệ các kiểu gen  $\alpha$ -globin đột biến của Chơ Ro, Stiêng, Khmer**

Kiểu gen	Chơ Ro (n = 518)	Stiêng (n = 82)	Khmer (n = 370)	Tổng số
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	167 (51,5%)	31 (68,9%)	38 (51,3%)	236 (53,3)
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1 (0,3%)	0	8 (10,8%)	9 (2,0%)
$\alpha^{Cs}/\alpha\alpha$	38 (11,7%)	1 (2,2%)	15 (20,3%)	54(12,2%)



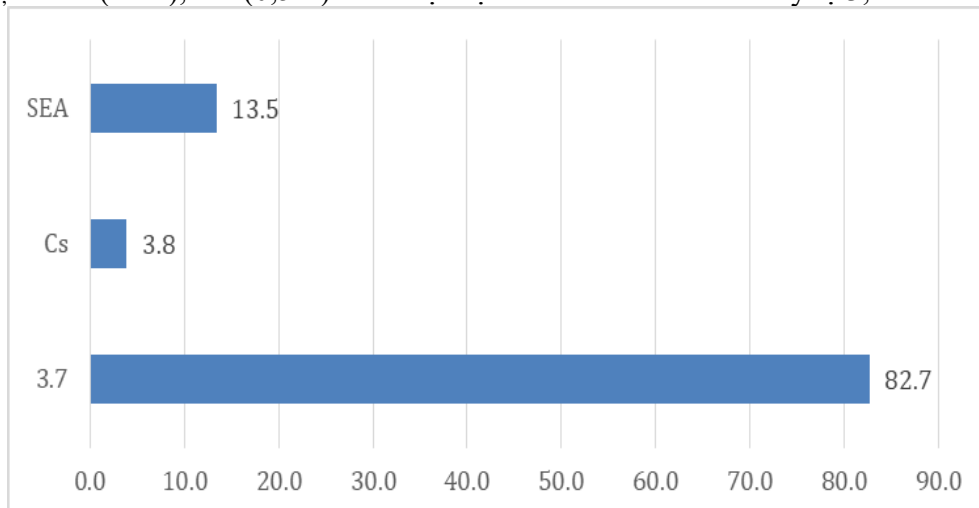
$-\alpha^{C2delT}/\alpha\alpha$	0	0	1 (1,4%)	1 (0,23%)
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	82 (25,3%)	6 (13,3%)	2 (2,7%)	90 (20,3%)
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	1 (0,3%)	0	0	1 (0,23%)
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{Cs}\alpha$	21 (6,5%)	0	3 (4,1%)	24 (5,42%)
-- $SEA/\alpha\alpha$	6 (1,9%)	6 (13,3%)	7 (9,5%)	19 (4,29%)
-- $SEA/\alpha^{Cs}\alpha$	3 (0,9%)	1 (2,2%)	0	4 (0,9%)
-- $SEA/-\alpha^{3.7}$	5 (1,5%)	0	0	5 (1,1%)
<b>Tổng</b>	<b>324 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>74 (100%)</b>	<b>443 (100%)</b>

Có 10 kiểu gen  $\alpha$ -globin, trong đó kiểu gen  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  chiếm tỷ lệ 53,3%,  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$  chiếm 20,3%,  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  chiếm 12,2%. Có 4 trường hợp --  $SEA/\alpha^{Cs}\alpha$ , 5 trường hợp --  $SEA/-\alpha^{3.7}$ .



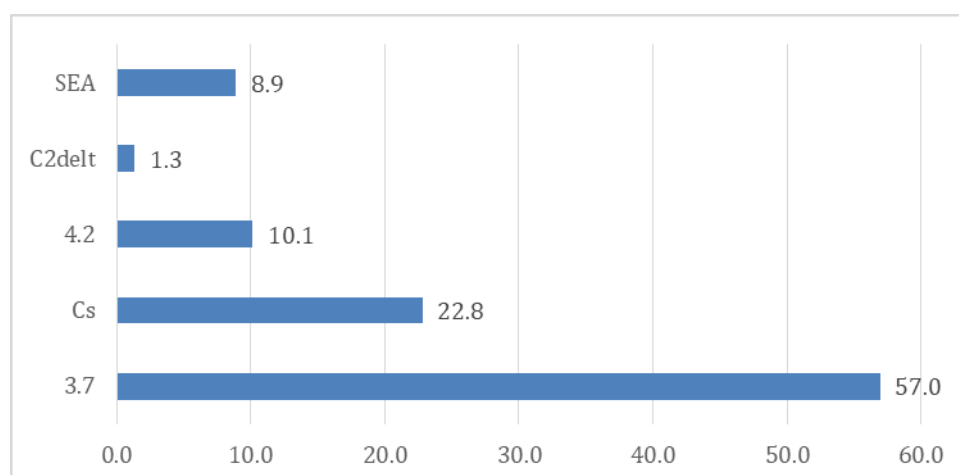
**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các alen đột biến gen alpha globin ở dân tộc Chơ Ro**

Người Chơ Ro có 4 kiểu đột biến gen alpha globin trong đó 3 loại thuộc  $\alpha^+$ -thal là 3.7 (69,1%), HbCs (12%), 4.2 (0,5%) và 1 loại đột biến  $\alpha^0$ -thal SEA với tỷ lệ 3,2%.



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các alen đột biến gen alpha globin ở dân tộc Stiêng**

Dân tộc Stiêng chỉ có 3 kiểu đột biến trên gen  $\alpha$ -globin là 3.7, HbCs và SEA với tỷ lệ tương ứng là 82,7%, 3,8% và 13,5%.



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các alen đột biến gen alpha globin ở dân tộc Khmer**

Dân tộc Khmer có kiểu 5 kiểu đột biến là 3.7 (57%), HbCs (22,8%), 4.2 (10,1%), C2DeIT (1,3%) và SEA (8,9%).

**Bảng 3.3 Tỷ lệ kiểu gen beta globin dân tộc Chơ Ro, Stiêng, Khmer**

Kiểu gen	Chơ Ro (n, %)	Stiêng (n, %)	Khmer (n, %)	Tổng số
$\beta/\beta^{Cd26}$	183 (35,3%)	41 (50%)	98 (26,5%)	322 (33,2%)
$\beta^{Cd26}/\beta^{Cd26}$	14 (2,7%)	8 (9,8%)	12 (3,2%)	34 (3,5%)
$\beta/\beta$	321 (62%)	33 (40,2%)	260 (70,3%)	614 (63,3%)
<b>Tổng số</b>	<b>518 (100%)</b>	<b>82 (100%)</b>	<b>370 (100%)</b>	<b>970 (100%)</b>

Tỷ lệ mang gen HbE của 3 dân tộc Chơ Ro, Stiêng, Khmer lần lượt là 38%, 59,8% và 29,7%. Đột biến phát hiện được trên gen  $\beta$ -globin ở 3 dân tộc này thì 100% là đột biến Cd26 (HbE) với 90,4% là kiểu gen dị hợp tử.

#### IV. BÀN LUẬN

Cả 3 dân tộc Chơ Ro, Stiêng và Khmer đều có tỷ lệ mang gen thalassemia/HST khá cao, trong đó cao nhất là dân tộc Stiêng (78%), tiếp theo là dân tộc Chơ Ro (73,6%) rồi đến Khmer (43,8%). Tuy nhiên trong 970 trường hợp được khảo sát thì không thấy trường hợp nào mang gen  $\beta$  thal mà chỉ thấy mang gen  $\alpha$ -thal (45,7%) và HbE (36,7%) (bảng 1).

Dân tộc Chơ Ro cư trú tập trung tại tỉnh Đồng Nai. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy người dân tộc Chơ Ro có tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal là 62,5% và Hb E là 38% (bảng 3.1).

Có 9 kiểu gen đột biến  $\alpha$ -globin, trong đó kiểu gen  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  chiếm phần lớn với 51,5%, tiếp theo là  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$  (25,3%), rồi đến  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  (11,7%), đặc biệt là phát hiện 8 người bị alpha thalassemia gồm 3 trường hợp có kiểu gen  $--^{SEA}/\alpha^{Cs}\alpha$  và 5 trường hợp có kiểu gen  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  (bảng 3.2). Biểu đồ 3.1 cho thấy dân tộc Chơ Ro có 4 kiểu đột biến gen  $\alpha$ -globin là 3.7, HbCs, 4.2 và SEA với tỷ lệ tương ứng là 82,1%, 14,2%, 0,5% và 3,2% (biểu đồ 3.1). Trong số người mang gen bệnh huyết sắc tố E thì phần lớn là kiểu gen dị hợp tử  $\beta/\beta^{Cd26}$  (92,3%) (bảng 2.2). Chưa phát hiện được trường hợp nào có đột biến  $\beta$ -thal. Đột

biến Cd26 (HbE) gặp ở 38% người dân Chơ Ro, trong đó kiểu gen dị hợp tử là 35,3% và đồng hợp tử là 2,7% (bảng 3.3). Theo Tổng cục Thống kê, tại tỉnh Đồng Nai, ngoài Chơ Ro còn có các dân tộc khác chiếm số lượng không nhỏ, trong đó nhiều dân tộc có nguồn gốc từ phía Bắc di cư xuống như Kinh, Hoa, Tày, Nùng, Dao [4]. Các dân tộc này có tỉ lệ mang gen  $\alpha^0$ -thal lần lượt là 9,7%, 6,7%, 9,1%, 9,1%, 10,2% [5]. Vì vậy, với tỉ lệ mang gen  $\alpha^+$ -thal cao, người dân tộc Chơ ro vẫn có nguy cơ cao sinh con bị bệnh alpha thalassemia nếu kết hôn với những người dân tộc khác, cụ thể trong nghiên cứu này chúng tôi đã phát hiện 8 người (1,5%) bị Alpha thalassemia. Nhưng người bệnh Alpha thalassemia này sẽ có thiếu máu mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Dân tộc Stiêng có dân số khoảng 66.788 người (1999), cư trú tập trung tại một số huyện thuộc các tỉnh Bình Phước, Đồng Nai và Tây Ninh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dân tộc Stiêng có tỷ lệ mang gen HbE và  $\alpha$ -thal rất cao, với tỷ lệ là 59,8% và 54,9%. Đối với các kiểu gen đột biến của  $\alpha$ -globin, dân tộc Stiêng có 5 kiểu gen, trong đó kiểu gen  $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  chiếm tỷ lệ cao nhất là 68,9%, tiếp đến là  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$  (13,3%) và  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  (13,3%). Chỉ có 3 kiểu đột biến gen  $\alpha$ -globin là 3.7, HbCs và SEA với tỷ lệ tương ứng là 82,7%, 3,8% và 13,5%. Dân tộc Stiêng có tỷ lệ HbE rất cao là 59,8%, trong đó kiểu gen dị hợp tử là 50% và đồng hợp tử là 9,8%. S O'Riordan và cộng sự đã nghiên cứu trên quần thể người dân tộc Stiêng ở miền Nam Việt Nam năm 2010 cho thấy có 10 kiểu gen alpha globin được tìm thấy, trong đó nhiều nhất là  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  (25,6%),  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$  (8%),  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  (4,8%),  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  (3,3%); về tần suất đột biến alen alpha globin đột biến kết quả cũng tương tự nghiên cứu

của chúng tôi với tần suất gen  $-\alpha^{3.7}$  cao nhất (22%) sau đó đến gen  $-\alpha^{SEA}$  (3%) và gen  $\alpha^{Cs}\alpha$  (3%), ngoài ra còn phát hiện thêm gen  $\alpha^{PAK}\alpha$  [3]. S O'Ridan cũng nhận thấy tỷ lệ mang gen  $\beta$  thalassemia rất thấp (3%), còn lại là mang bệnh huyết sắc tố E (58% trong đó 77% là kiểu gen dị hợp tử) [3]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với kết quả của S'Oridan.

Theo tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019, dân tộc Khmer có 1.319.652, người (đông thứ 5 trong 54 dân tộc sinh sống ở Việt Nam), định cư tại các tỉnh Đồng Bằng Sông Cửu Long. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy dân tộc Khmer có tỷ lệ mang gen Thalassemia/HST là 43,8%, trong đó tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal là 20% và HbE là 29,7%. Kiểu gen alpha globin trong cộng đồng Khmer khá đa dạng, gồm 7 kiểu gen, trong đó hay gặp nhất là  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  (51,3%),  $\alpha^{Cs}\alpha/\alpha\alpha$  (20,3%),  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  (10,8%),  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  (9,5%). Tần suất kiểu đột biến 3.7 là cao nhất (57%) sau đó đến HbCs (22,8%), 4.2 (10,1%), SEA 8,9% và C2delT là 1,3% (như kết quả ở bảng 3.2 và biểu đồ 3.3). Nghiên cứu của Lê Thị Hoàng Mỹ trên 1273 người dân tộc Khmer ở Đồng Bằng sông Cửu Long cũng cho kết quả tương đồng với chúng tôi với tỷ lệ  $\alpha$ -thal là 15,7%, HbE là 28,9%, tần suất đột biến 3.7 là 12,2%; 4.2 và SEA chiếm tỷ lệ thấp [6].

Dân tộc Chơ Ro cùng với Stiêng và Khmer là các dân tộc có nguồn gốc lâu đời tại Đông Nam Bộ, cùng hệ ngôn ngữ Môn-Khmer. Dân tộc Chơ Ro ở Đồng Nai có khoảng cách địa lý gần với Bình Dương, Bình Phước (nơi tập trung chủ yếu của người Stiêng). Đồng Bằng Sông Cửu Long là nơi cư trú chủ yếu của người Khmer và người Kinh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy dân tộc Chơ Ro và dân tộc Stiêng có tỷ lệ mang gen thalassemia/huyết sắc tố

cao, khá tương đồng nhau. Dân tộc Khmer cơ tỷ lệ mang gen thalassemia/huyết sắc tố thấp hơn .

Mặt khác, vùng sinh sống của các dân tộc Chơ Ro, Stiêng, Khmer là các vùng có tiếp giáp nhiều với Tây Nguyên (Đắk Lắk, Đắk Nông, Lâm Đồng), biên giới Campuchia. Nghiên cứu của Viện Huyết học Truyền máu TW cũng cho thấy 9 dân tộc thiểu số sống chủ yếu ở Tây Nguyên có tỷ lệ mang gen bệnh Thalassemia/huyết sắc tố rất cao với tỷ lệ chung là 64,7% (thấp nhất là 38,7%, cao nhất là 83,9%), trong đó tỷ lệ người mang gen alpha thalassemia là 55,7%, beta thalassemia là 0,1% và HbE là 26,7% [5]. Các nghiên cứu của Munkongdee (Campuchia) và Buakhao (Thái Lan) cũng cho thấy tỷ lệ mang gen và tần suất gen thalassemia của người Campuchia (trong nước và lao động tại Thái Lan) có sự tương đồng với các chỉ số của các dân tộc Chơ ro, Khơ me và Stiêng với đặc điểm tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia cao, HbE cao, tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thalassemia thấp [7][8]. Tác giả Sayphon Phamany và cộng sự cũng báo cáo tỉ lệ mang gen thalassemia tại Lào khá cao (43,5%) với tỷ lệ HbE là 20%, tỉ lệ mang gen  $\alpha$  thalassemia là 12,8% và tỉ lệ mang gen  $\beta$  thalassemia là 2,82% [9].

Vùng Nam Bộ trước đây là vùng dịch tễ sốt rét. Nhờ sự cố gắng của ngành y tế và toàn xã hội tình hình dịch sốt rét đã được kiểm soát và xóa dần. Tuy nhiên vẫn còn nhưng địa phương tình hình sốt rét vẫn lưu hành và có nguy cơ quay lại đặc biệt là vùng Đông Nam Bộ [12]. Dịch tễ sốt rét và dịch tễ Thalassemia có liên quan tới nhau, những vùng có dịch thì tỷ lệ  $\alpha^+$ -thal và Hb E cao hơn những vùng khác. Theo Wambua S, Mwangi TW và cộng sự đã nghiên cứu thấy những người mang gen  $\alpha^+$ -thal khi nhiễm ký

sinh trung sốt rét (*Plasmodium falciparum*) nhưng không có triệu chứng lâm sàng. [13]. Cũng theo Chotivanich K và cộng sự cho thấy rằng các hồng cầu HbAE có một bất thường màng không xác định được khiến cho phần lớn tế bào hồng cầu có khả năng chống lại sự xâm nhập của *P falciparum*. Chính bởi vậy tại những vùng có sốt rét lưu hành hoặc đã từng lưu hành sẽ có tỷ lệ  $\alpha^+$ -thal và Hb E rất cao phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi tại vùng Nam Bộ, một nơi đã và đang có dịch sốt rét lưu hành.

Như vậy, ba dân tộc Chơ Ro, Stiêng và Khơ me có đặc điểm là có tỷ lệ mang gen bệnh Thal/HST cao nhưng hầu hết là đột biến nhẹ, nên ít có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia mức độ nặng nếu họ kết hôn gần trong cùng dân tộc hoặc các dân tộc vùng lân cận như Tây Nguyên. Tuy nhiên, tại Nam Bộ, là vùng có đa dân tộc, nên vẫn có nguy cơ người dân tộc di dân đến, là các dân tộc có tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$  thal cao, kết hôn với người dân tộc thiểu số ở vùng này, vì thế họ vẫn có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia. Bởi vậy, các dân tộc này vẫn cần được tư vấn sàng lọc mang gen bệnh Thalassemia, nhất là tư vấn tiền hôn nhân và sàng lọc trước sinh để phòng tránh sinh ra trẻ mắc bệnh Thalassemia.

## V. KẾT LUẬN

Cả 3 dân tộc Chơ Ro, Stiêng và Khmer ở Nam Bộ đều có tỷ lệ mang gen bệnh Thalassemia/HST rất cao (43,8% đến 78%). Trung bình tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thal là 45,7% và HbE là 36,7%, không thấy trường hợp nào mang gen  $\beta$ -thal. Tỷ lệ và kiểu đột biến gen globin của 3 dân tộc này có sự đặc trưng theo địa lý, dân tộc và liên quan mật thiết tới dịch tễ vùng lưu hành sốt rét.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Matthew Darlisona Bernadette Modella**, "Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators," Bulletin of the World Health Organization , no. 8, pp. 480-487, 2008.
2. **Thalassemia Internation Federation annual report 2013.**
3. **S. O'Riordan et al.**, "Large scale screening for haemoglobin disorders in southern Vietnam: implications for avoidance and management", Br J Haematol, vol. 150, no. 3, pp. 359-364, 2010.
4. **Tổng cục thống kê**, "Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 2019," 2019.
5. **Nguyễn Thị Thu Hà**, "Khảo sát tình hình mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người ở miền núi phía Bắc Việt Nam," Y học Việt Nam, vol. 477, pp. 241-250, 2019.
6. **Lê Thị Hoàng Mỹ**, "Nghiên cứu tần suất, đặc điểm thalassemia và các bệnh hemoglobin trong cộng đồng dân tộc người Khmer ở Đồng bằng sông Cửu Long. Luận án Tiến sĩ," Luận án tiến sĩ, 2018.
7. **Munkongdee T et al**, "Molecular Epidemiology of Hemoglobinopathies in Cambodia," Hemoglobin , vol. 40, no. 3, pp. 163-167, 2016.
8. **Pornnapa Khumpun, Pranee Winichagoon, Suthat Fucharoen and Kittiphong Paiboonsukwong Jitsuda Buakhao**, "Prevalence and characterization of thalassemia among migrant workers from cambodia, lao pdr and myanmar in thailand," SoutheaSt aSian J trop Med public health, vol. 48, pp. 864-874, 2017.
9. **Sayphonh Phanmany et al**, "Molecular prevalence of thalassemia and hemoglobinopathies among the Lao Loum Group in the Lao People's Democratic Republic," Int J Lab Hematol, pp. 1-7, 2019.
10. **Cornelis L., Harteveld Joanne, et al. John Old**, "Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders," Thalassemia International Federation, 2nd edition , 2012.
11. **GS, TS Nguyễn Đình Tấn**, Học viện Chính trị quốc gia Hồ Chí Minh, "Biến đổi quy mô và cơ cấu di dân của đồng bào các dân tộc thiểu số từ Đổi mới đến nay", Bài đăng trên Tạp chí Lý luận chính trị số 6-2020
12. **PGS.TS.Hồ Văn Hoàng** "Kết quả Phân vùng dịch tễ sốt rét tại Việt Nam năm 2019" Trang tin điện tử Viện Sốt rét - Ký Sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn.
13. **Wambua S, Mwangi TW, Kortok M, Uyoga SM, Macharia AW, Mwacharo JK, Weatherall DJ, Snow RW, Marsh K, Williams TN**. The effect of  $\alpha^+$ -thalassaemia on the incidence of malaria and other diseases in children living on the coast of Kenya. PLoS Med. 2006;3:158

## THỰC TRẠNG MANG GEN BỆNH THALASSEMIA CỦA HỌC SINH DÂN TỘC KINH TẠI MỘT SỐ TỈNH VÀ THÀNH PHỐ NĂM 2017

Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Huy Minh,  
Đỗ Khải Hoàn, Hoàng Kim Thành, Nguyễn Anh Trí(\*)

Bài đã đăng trên tạp chí YHVN số đặc  
biệt tháng 4 năm 2019, tập 477

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** mô tả tỷ lệ và một số đặc điểm gen bệnh thalassemia của học sinh dân tộc Kinh tại một số tỉnh, thành phố Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Đối tượng và địa điểm nghiên cứu:** 4.245 học sinh dân tộc Kinh tại các trường THPT thuộc sáu tỉnh, thành phố: Hà Nội, Hà Nam, Quảng Bình, Quảng Nam, Đắk Lắk, TP Hồ Chí Minh. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ mang gen thalassemia chung của học sinh dân tộc Kinh là 9,7%, chủ yếu là thể bệnh Alpha thalassemia (6,7%). Đột biến gen chủ yếu là đột biến SEA, chiếm 51,4% tổng số các đột biến gen alpha globin và đột biến cd26, chiếm 74,1% tổng số các đột biến gen beta globin và HbE.

**Từ khóa:** tan máu bẩm sinh, dân tộc Kinh, thalassemia.

### SUMMARY

#### THE SITUATION OF THALASSEMIA GENE-CARRYING OF THE KINH ETHNIC IN 2017

**Objectives:** to describe the prevalence and characteristics of thalassemia genes of the Kinh students in some provinces and cities in Vietnam.

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu TW  
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Khải Hoàn  
Email: hoan.dokhai760411@gmail.com  
Ngày nhận bài: 20/3/2019  
Ngày phản biện khoa học: 22/3/2019  
Ngày duyệt bài: 04/4/2019

**Method:** cross sectional description. **Subjects and sites:** 4245 Kinh students at high schools in six provinces: Hanoi, Ha Nam, Quang Binh, Quang Nam, Dak Lak and Ho Chi Minh City.

**Results:** The general rate of thalassemia gene of the Kinh students are 9.7%, mainly in Alpha thalassemia (6.7%). The majority of gene mutation is SEA mutation, accounting for 51.4% of the total mutations of alpha globin and cd26 mutation, accounting for 74.1% of the total mutations of beta globin and HbE.

**Keywords:** congenital bleeding, Kinh ethnicity, thalassemia.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu tan máu di truyền, có tỷ lệ mắc cao nhất trên thế giới nhưng mang tính địa dư rõ rệt. Có hai thể bệnh chính là Alpha ( $\alpha$ ) thalassemia và Beta ( $\beta$ ) thalassemia. Mỗi thể bệnh là do bất thường tổng hợp một loại chuỗi globin. Bệnh tập trung nhiều ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, Châu Á – Thái Bình Dương trong đó có Việt Nam.

Dân tộc Kinh chiếm khoảng 85,7% dân số Việt Nam [1]. Người Kinh sinh sống trên khắp đất nước Việt Nam và một số nước khác, tập trung đông nhất ở các vùng đồng bằng và thành thị. Với dân số đông và cư trú trải rộng, người dân tộc Kinh có nguy cơ mang gen bệnh cao với số lượng nhiều và khó quản lý.

Do đó, để có thêm thông tin về tình hình dịch tễ, tỷ lệ mang gen bệnh ở người dân tộc Kinh trên cả nước, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả tỷ lệ và một số đặc điểm gen bệnh thalassemia của học sinh dân tộc Kinh tại một số tỉnh, thành phố Việt Nam năm 2017.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Học sinh người dân tộc Kinh (có bố và mẹ đều là dân tộc Kinh) tại các trường THPT.

### 2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1-12/2017 tại sáu tỉnh, thành phố bao gồm: Hà Nội, Hà Nam, Quảng Bình, Quảng Nam, Đắk Lắk, TPHCM.

Các xét nghiệm được thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu TW.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang  
- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu nhiều giai đoạn, tiến hành qua 3 bước: 1) Lựa chọn tỉnh, 2) Lựa chọn trường học, 3) Lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

**\*Bước 1:** Chọn tỉnh: Chọn chủ đích 6 tỉnh, thành phố tại 3 miền trên cả nước. Địa điểm được chọn là: Hà Nội, Hà Nam, Quảng Bình, Quảng Nam, Đắk Lắk, TP Hồ Chí Minh.

**\*Bước 2:** Chọn trường, lớp: Lựa chọn ngẫu nhiên đơn các trường Trung học phổ thông, trong trường chọn ngẫu nhiên số lớp tùy theo cỡ mẫu tại các tỉnh.

**\*Bước 3:** Chọn đối tượng nghiên cứu:

Trong lớp chọn toàn bộ học sinh dân tộc Kinh tự nguyện tham gia nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu.

- Cỡ mẫu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ, ước tính tỷ lệ mang gen dân tộc Kinh là 8% [2],  $\epsilon = 0,25$  (theo nghiên

cứ của Nguyễn Thị Thu Hà 2016).

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2}$$

Do lựa chọn mẫu chùm nên chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế bằng 2, thực hiện tại ba vùng miền nên cỡ mẫu sẽ nhân ba lần, dự kiến 3% từ chối nghiên cứu, tổng cỡ mẫu là 4.241. Cỡ mẫu từng tỉnh thành sẽ chia theo tỷ lệ dân tộc Kinh tại tỉnh, thành phố đó.

4. Các kỹ thuật xác định đột biến gen bệnh: mẫu máu xét nghiệm của đối tượng nghiên cứu được thu thập về Viện Huyết học - Truyền máu TW, sau đó thực hiện các kỹ thuật sau xác định đột biến gen bệnh thalassemia:

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng đếm tế bào tự động theo nguyên lý Laser;

- Xét nghiệm sắt bằng kỹ thuật so màu đo quang, xét nghiệm Ferritin bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang;

- Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với cột sắc ký trao đổi cation;

- Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR, giải trình tự gen trên hệ thống Sanger/NGS....

+ Mang gen đột biến chuỗi alpha: có  $\geq 1$  đột biến: SEA, THAI, FIL, 3.7, 4.2, C2delT, HbCs, HbQs.

+ Mang gen đột biến chuỗi beta: xác có  $\geq 1$  đột biến: Cd17, Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654, -28, -88, -90.

5. Phân tích và xử lý số liệu: phần mềm Excel 2010 và SPSS 20.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại sáu tỉnh thuộc ba miền Bắc, Trung, Nam ở 4.245 học sinh. Sau đây là một số kết quả thu được.

**Bảng 1. Đặc điểm mang gen theo giới và địa bàn nghiên cứu**

Địa phương \ Giới	Nam (n = 1599)		Nữ (n = 2647)		Mang gen	
	Tần số	%	Tần số	%	Tần số	%
Hà Nội (n = 1386)	40	2,9	60	4,3	100	7,2
Hà Nam (n = 207)	7	3,4	13	6,3	20	9,7
Đắk Lắk (n = 300)	8	2,7	16	5,3	24	8,0
Quảng Bình (n = 249)	9	3,6	19	7,6	28	11,2
Quảng Nam (n = 391)	26	6,6	36	9,2	62	15,9
TP. Hồ Chí Minh (n = 1712)	78	4,6	101	5,9	179	10,5
<b>Tổng (n = 4245)</b>	<b>168</b>	<b>10,5</b>	<b>245</b>	<b>9,3</b>	<b>413</b>	<b>9,8</b>
<b>p (nam – nữ)</b>	<b>&gt; 0,05</b>					

**Nhận xét:** Tỷ lệ mang gen chung của học sinh dân tộc Kinh là 9,8%. Địa phương có tỷ lệ mang gen cao nhất là tỉnh Quảng Nam (15,9%), sau đó đến Quảng Bình (11,2%). Trong khi khu vực Hà Nội có tỷ lệ mang gen là mức 7,2%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mang gen giữa nam và nữ (với  $p > 0,05$ ).

**Bảng 2. Đặc điểm mang gen theo thể bệnh và giới**

Giới \ Thể bệnh	Alpha		Beta		HbE	
	Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ
Nam (1599)	109	6,8%	14	0,9%	50	3,1%
Nữ (2647)	175	6,6%	22	0,8%	61	2,3%
<b>Tổng</b>	<b>284</b>	<b>6,7%</b>	<b>36</b>	<b>0,8%</b>	<b>111</b>	<b>2,6%</b>
<b>p</b>	<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>		<b>&gt; 0,05</b>	

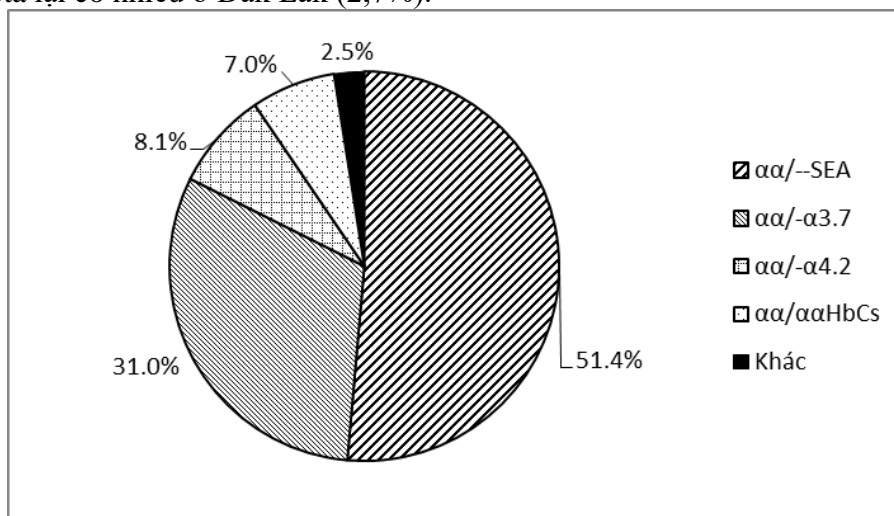
**Nhận xét:** học sinh dân tộc Kinh chủ yếu mang gen theo thể Alpha, chiếm 6,7%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mang gen theo thể bệnh và giới. Chúng tôi không gặp người mang cả đột biến chuỗi alpha phối hợp với beta

**Bảng 3. Đặc điểm mang gen theo thể bệnh và địa bàn nghiên cứu**

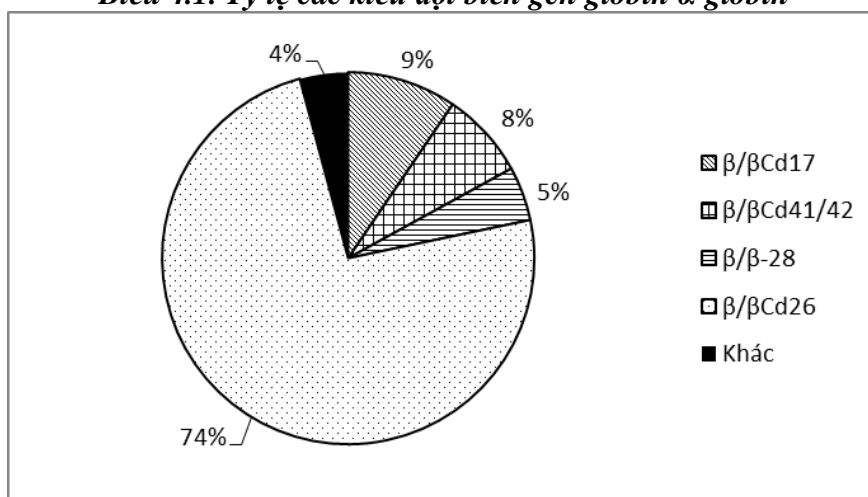
Địa phương \ Thể bệnh	Alpha		Beta		HbE	
	Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ
Hà Nội (n=1386)	65	4,7%	8	0,6%	29	2,1%
Hà Nam (n=207)	17	8,2%	0	0,0%	4	1,9%
Quảng Bình (n=249)	17	6,8%	3	1,2%	8	3,2%
Quảng Nam (n=391)	46	11,8%	1	0,3%	19	4,9%
Đắk Lắk (n=300)	17	5,7%	8	2,7%	2	0,7%
TP. Hồ Chí Minh (n=1712)	122	7,2%	16	0,9%	49	2,9%
<b>Tổng</b>	<b>284</b>	<b>6,7%</b>	<b>36</b>	<b>0,8%</b>	<b>111</b>	<b>2,6%</b>



**Nhận xét:** thể bệnh Alpha và HbE gặp nhiều ở Quảng Nam (11,8% và 4,9%), trong khi thể bệnh beta lại có nhiều ở Đắk Lắk (2,7%).



**Biểu 4.1. Tỷ lệ các kiểu đột biến gen globin  $\alpha$ -globin**



**Biểu 4.2. Tỷ lệ các kiểu đột biến gen globin  $\beta$ -globin**

**Nhận xét:** trong các đột biến gen  $\alpha$ -globin, đột biến hay gặp nhất là SEA, chiếm tỷ lệ 51,4%, tiếp theo là đột biến 3.7, chiếm 31%. Trong các đột biến gen  $\beta$ -globin, đột biến hay gặp nhất là Cd26 (HbE), chiếm tỷ lệ 74,1% và Cd17, chiếm 9,5%.

#### IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ mang gen chung của học sinh dân tộc Kinh là 9,8%, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự năm 2016 [2]. Như vậy, ước tính có gần 7 triệu người dân tộc Kinh mang gen thalassemia trên khắp Việt Nam. Đây là gánh nặng rất lớn đối với công tác y tế dự phòng và điều trị

bệnh máu. So sánh với một số quốc gia trong khu vực, Trung Quốc có tỷ lệ mang gen là 11,07% (dân tộc Hoa) và Myanmar ở mức 10,8 – 15,7%, Indonesia ở mức 5,6 – 21% và 23 – 39% ở Thái Lan [3, 4, 5, 6]. Như vậy, nếu chỉ tính dân tộc chính, Việt Nam có tỷ lệ mang gen tương đối thấp, tuy nhiên, khi tính tổng thể các dân tộc thiểu số khác ở Việt

Nam, tỷ lệ mang gen chung sẽ cao lên rất nhiều, tương đương thậm chí cao hơn so với các nước trong khu vực Đông Nam Á.

Khi so sánh một số yếu tố liên quan, dễ dàng nhận thấy tỷ lệ mang gen thalassemia của người Kinh không phụ thuộc vào giới. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ mang gen của nữ là 5,8%, của nam là 4,0%. Điều này cũng dễ hiểu vì thalassemia là bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường [7], với cỡ mẫu đủ lớn, tỷ lệ mang gen sẽ không có sự khác biệt nhiều về giới.

Khi đánh giá chi tiết hơn về địa bàn nghiên cứu, tỷ lệ mang gen ở Hà Nội hiện đang ở mức thấp hơn trung bình (7,1%) và là thành phố có tỷ lệ mang gen thấp nhất. Trong khi các tỉnh ở khu vực Miền Trung và Tây Nguyên như Quảng Nam, tỷ lệ mang gen lên đến 15,9%. Thực tế, theo báo cáo của các bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh, công tác tư vấn, sàng lọc và điều trị bệnh thalassemia tại khu vực này cũng chưa đáp ứng đầy đủ nhu cầu so với Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh.

Đánh giá về đặc điểm mang gen theo thể bệnh, nghiên cứu cho thấy học sinh dân tộc Kinh chủ yếu mang gen bệnh alpha, chiếm 6,7% tổng số đối tượng nghiên cứu. Kết quả này cao hơn nhiều khi so với kết quả của tác giả Nguyễn Công Khanh hay một số tác giả cùng thời điểm [8]. Nghiên cứu của các tác giả này đều báo cáo tỷ lệ mang gen dựa trên sàng lọc bằng chỉ số hồng cầu và khẳng định lại bằng điện di huyết sắc tố, vì vậy dễ bỏ sót các trường hợp mang gen  $\alpha^0$ ,  $\alpha^+$  không có sự khác biệt nhiều về kết quả điện di ở người bình thường. Như vậy với việc áp dụng kỹ thuật PCR thậm chí giải trình tự gen, nhóm nghiên cứu đã khắc phục được tình trạng bỏ sót người mang gen bệnh, phản ánh trung

thực hơn tình hình mang gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở nước ta.

Khi phân tích theo địa bàn nghiên cứu, thể bệnh alpha và bệnh huyết sắc tố có nhiều ở Quảng Nam, trong khi thể bệnh beta lại có nhiều ở Đắk Lắk. Tại Đắk Lắk, tỷ lệ mang gen này thấp hơn nhiều so với các dân tộc thiểu số khác. Ví dụ như nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thúy Minh (2015) nghiên cứu trên hai dân tộc Êđê và Mnông tại Đắk Lắk cho thấy thể bệnh alpha thalassemia chiếm đến 24,6%, bệnh huyết sắc tố chiếm đến 27,1% [9].

Đánh giá về kiểu đột biến gen alpha globin cho thấy, đột biến SEA có tỷ lệ cao nhất (51,4%), tiếp theo là các đột biến 3.7, 4.2, HbCs. Xu hướng đột biến SEA là phổ biến nhất trong các đột biến sàng lọc là phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả như Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013), Vũ Thị Bích Hường (2016), hay Vũ Hải Toàn (2018) [10, 11, 12]. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu trên quần thể người Bắc Thái Lan của Wibhasiri Srisuwan (2013) và nghiên cứu trên quần thể người Quảng Đông Trung Quốc của Xu (2014), của Pingsen Zhao (2018) [3, 13, 14]. Như vậy, nghiên cứu này và hầu hết các tài liệu đã công bố trước đó, đều chỉ ra rằng SEA là đột biến phổ biến, chiếm tỷ lệ lớn nhất, không chỉ ở Việt Nam, mà còn ở Trung Quốc và nhiều nước trong khu vực Đông Nam Á. Tuy nhiên, cũng có một vài khảo sát tại Malaysia lại chỉ ra rằng đột biến 3.7 mới là đột biến phổ biến nhất, kết quả đó phần nào phản ánh sự khác biệt tỷ lệ alen giữa các dân tộc người khác nhau [15].

Bên cạnh đó, đánh giá về kiểu đột biến gen beta globin và HbE cho thấy, đột biến cd26 (HbE) chiếm tỷ lệ cao nhất (74,1%), tiếp theo đó là các đột biến cd17, cd41/42.

Chỉ riêng 3 loại đột biến này đã chiếm trên 90% tổng số alen đột biến beta globin và HbE được phát hiện. Khi so sánh kết quả với nhiều nhóm tác giả trong nước, tỷ lệ đột biến hoàn toàn trùng khớp với các kết quả đã tuyên bố, như của tác giả Vũ Hải Toàn (2018) hay Trần Tuấn Anh (2016) [12, 16]. Tuy nhiên, nghiên cứu mới đây của tác giả Pingsen Zhao nghiên cứu trên 14524 người dân tại tỉnh Quảng Đông Trung Quốc cho thấy, Cd26 không phải là đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất, mà lại là đột biến IVS-II-654 (39,7%) và đột biến Cd41/42 (33,6%) chiếm tỷ lệ cao nhất [14].

Việc xác định các đột biến phổ biến ở người dân tộc Kinh Việt Nam có ý nghĩa quan trọng trong sàng lọc trước sinh. Với các tỷ lệ như trên, trong các trường hợp cần phải xác định đột biến gen ở nhóm nguy cơ cao (đặc biệt trong chẩn đoán trước sinh) mà các điều kiện khách quan và chủ quan không cho phép làm nhiều đột biến, thì những đột biến với tỷ lệ hay gặp trên sẽ được ưu tiên xác định trước, điều này làm giảm các chi phí cho đối tượng cần làm xét nghiệm [12].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 4245 học sinh dân tộc, kết quả cho thấy, học sinh ở tất cả các tỉnh, thành phố đều có tỷ lệ cao mang gen đột biến tổng hợp chuỗi globin, tỷ lệ này khác nhau giữa các địa phương. Cụ thể, tỷ lệ mang gen thalassemia của học sinh dân tộc Kinh là 9,8%, cao nhất ở Quảng Nam (15,9%) và thấp nhất ở Hà Nội (7,1%).

Đánh giá về đặc điểm mang gen theo thể bệnh, học sinh dân tộc Kinh chủ yếu mang gen bệnh alpha, chiếm 6,7% tổng số đối tượng nghiên cứu. Đột biến gen chủ yếu là đột biến SEA, chiếm 51,4% tổng số các đột biến gen alpha globin và đột biến cd26,

chiếm 74,1% tổng số các đột biến gen beta globin và HbE.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tổng cục thống kê**, Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 2009, Nhà xuất bản Thống kê.
2. **Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn, Lê Xuân Hải, Nguyễn Ngọc Dũng, Dương Quốc Chính, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2016)**, Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 448, 169-176.
3. **Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, Liao C, Zhou M, Chen PY et al (2004)**, The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening, *Journal of Clinical Pathology*, 57, 517 – 522.
4. **Ne-Win (2012)**, Current situation in control strategies and health systems in Asia – Myanmar, *Thalassemia Reports 2012*, 2(s1):17.
5. **Pustika Amalia Wahidiyat (2015)**, Contry report: current situation of thalassemia management in Indonesia, 2<sup>nd</sup> Pan-Asian Conference on Haemoglobinnopathies 2015, Abstract book: 49.
6. **Chanane Wanapirak (2015)**, Prevention of thalassemia: Obstetric approaches, 2<sup>nd</sup> Pan-Asian Conference on Haemoglobinnopathies 2015, Abstract book: 61.
7. **TIF (2008)**, Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh thalassemia, Nhà xuất bản Y học.
8. **Nguyễn Công Khanh (1993)**, Tần số bệnh Hemoglobin ở Việt Nam, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 174 (số 8), 11 – 16.

9. **Trần Thị Thúy Minh (2015)**, Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh alpha và beta thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk, Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
10. **Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013)**, Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia, Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
11. **Vũ Thị Bích Hương, Trần Tuấn Anh, Vũ Đình Hưng, Nguyễn Thị Quỳnh, Ninh Thị Thanh Thảo, Nguyễn Thị Thu Hà, Dương Quốc Chính (2016)**, Khảo sát tình trạng mang gen alpha thalassemia và chẩn đoán trước sinh cho những người đến tư vấn tại Trung tâm thalassemia Viện Huyết học – Truyền máu TW, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 448, tháng 11 – số chuyên đề, 53 – 59.
12. **Vũ Hải Toàn, Nguyễn Thị Thu Hà, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Ngọc Dũng, Lê Xuân Hải, Dương Quốc Chính (2018)**, Bước đầu phân tích một số chỉ số trong sàng lọc thalassemia cộng đồng, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 466, tháng 5 – số đặc biệt, 435 – 443.
13. **Wibhasiri Srisuwan, Thanusak Tatu (2013)**, Diagnosis of thalassemia carriers commonly found in Northern Thailand via a combination of MCV or MCH and PCR-based methods, Bulletin Chiang Mai Associated Medical Sciences, Vol. 46, 22 – 32.
14. **Pingsen Zhao, Hemin Wu, Ruiqiang Weng (2018)**, Molecular analysis of hemoglobinopathies in a large ethnic Hakka population in Southern China, Medicine (Baltimore), Vol.97(45).
15. **Raja Zahratul AZMA, Mpath, Aninoon Othman, Hafiza Alauddin et al (2014)**, Molecular characteristic of alpha thalassemia among patients diagnosed in UKM Medical Centre, Malaysian Journal of Pathology, 36(1), 27 – 32.
16. **Trần Tuấn Anh, Vũ Thị Bích Hương, Nguyễn Thùy Trang, Ninh Thị Thanh Thảo, Nguyễn Thị Quỳnh, Dương Quốc Chính (2016)**, Nghiên cứu tỷ lệ đồng hợp tử và dị hợp tử của một số đột biến trong bệnh beta thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 448, tháng 11 – số chuyên đề, 21 – 27.

## KHẢO SÁT NGUY CƠ DI TRUYỀN GEN BỆNH HUYẾT SẮC TỐ VÀ THALASSEMIA Ở 6 DÂN TỘC SỐNG TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC

Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Bạch Quốc Khánh,  
Ngô Huy Minh, Dương Quốc Chính, Nguyễn Ngọc Dũng,  
Lê Xuân Hải, Nguyễn Anh Trí(\*)

Bài đã đăng trên tạp chí YHVN số đặc  
biệt tháng 4 năm 2019, tập 447

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** khảo sát tỷ lệ mang các gen đột biến và ước tính nguy cơ di truyền gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở 6 dân tộc sinh sống tại các tỉnh phía Bắc. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Đối tượng:** 2.923 học sinh 6 dân tộc (Tày, Thái, Mường, H'Mông, Nùng, Dao) sinh sống ở 4 tỉnh miền Bắc. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ mang gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia là 26,7%; trong đó những đột biến nặng như SEA, THAI gặp 10,1%, đột biến Cd17; Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1 gặp ở 6,8% đối tượng nghiên cứu. Ước tính mỗi năm, có khoảng 45 trẻ sinh ra bị alpha thalassemia thể trung bình, 165 trẻ bị beta thalassemia thể nặng và beta thalassemia/HbE; đặc biệt, có thể có tới 251 trường hợp bị phù thai do alpha thalassemia thể rất nặng (Hb Bart's). **Kết luận:** Đây là những con số báo động, giúp chúng ta có thêm giải pháp tích cực trong phòng tránh bệnh thalassemia được hiệu quả hơn.

**Từ khóa:** tan máu bẩm sinh, dân tộc, thalassemia.

### SUMMARY

#### ESTIMATING THE RISK OF INHERITING THALASSEMIA AND HEMOGLOBINOPATHIES GEN AMONG 6 ETHNIC MINORITY GROUPS IN THE NORTHERN REGION, VIETNAM IN 2018

**Objectives:** to determine the prevalence of thalassemias and hemoglobinopathies carriers and estimating the risk of inheriting hemoglobinopathy among 6 ethnic minority groups in some northern areas in Vietnam. **Method:** cross sectional description. **Subject:** students of ethnics: Tay, Nung, Dao, Thai, Muong and H'Mong. **Results:** The overall frequency of hemoglobinopathies was 26.7%. Mutations of  $\alpha^+$ -thal and  $\beta$ -Thal as follows: SEA, THAI (10,1%); Cd17, Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1 (6,8%). It is estimated that, there are 45 newborns might be at HbH, 165 are major beta thalassemia and beta thalassemia/HbE and 251 cases of Hb Bart's. **Conclusion:** These are alarming figures, giving us reasonable access to a better control and prevention program of thalassemia, not only among ethnic minority groups but also Vietnamese people.

**Keywords:** thalassemia, alpha thalassemia, beta thalassemia, HbH.

(\*)Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: nguyenthuhaniht@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 8.4.2021

Ngày duyệt bài: 19.4.2021

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý di truyền phổ biến trên thế giới cũng như ở nước ta, bệnh do di truyền gen đột biến tổng hợp chuỗi alpha

và/hoặc beta globin. Tùy kiểu đột biến và số lượng gen đột biến khác nhau, mà kiểu hình có thể là thể nặng, trung bình, nhẹ, ẩn hay chỉ là tình trạng mang gen. Mặc dù cơ chế di truyền đã rõ ràng, số đột biến xác định được ngày càng tăng lên nhờ các kỹ thuật sinh học phân tử, nhưng việc phòng bệnh còn gặp nhiều khó khăn. Theo Liên đoàn thalassemia thế giới, phòng bệnh thalassemia là hướng tới việc kiểm soát nguồn gen bệnh và khống chế, giảm tỷ lệ sinh ra trẻ em bị bệnh thể nặng.

Theo Attawut Chaibunruang, khu vực Đông Bắc Thái Lan đã khá thành công sau 20 năm thực hiện phòng bệnh với chiến lược ưu tiên nhằm vào việc khống chế khả năng sinh ra trẻ ở 3 thể bệnh nặng, đó là đồng hợp tử  $\alpha^0$ -thalassemia, đồng hợp tử và dị hợp tử kép tử  $\beta$ -thalassemia và HbE/ $\beta$ -thalassemia [1].

Ở các tỉnh miền Bắc, ngoài dân tộc Kinh chiếm đa số, có 6 dân tộc có số lượng người tương đối lớn, lần lượt là Tày, Thái, Mường, H'Mông, Nùng, Dao với khoảng 5,3 triệu người (tổng số trên toàn quốc là 7,2 triệu người). Theo các nghiên cứu gần đây, ở những dân tộc này, tỷ lệ mang gen và bị bệnh thalassemia khá cao so với nhiều vùng khác [2, 3]. Việc xác định được tỷ lệ mang gen bệnh, tỷ lệ kiểu gen đột biến và dự đoán được khả năng di truyền các dạng đột biến nặng, sẽ góp phần tích cực vào công tác tư vấn phòng bệnh. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: (1) khảo sát tỷ lệ mang các gen đột biến và (2) ước tính nguy cơ di truyền gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở 6 dân tộc Tày, Thái, Mường, H'Mông, Nùng, Dao.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

2.923 người, là học sinh trung học cơ sở, là người dân tộc Tày, Thái, Mường, H'Mông, Nùng, Dao [3]. Đối tượng nghiên cứu có bố mẹ cùng dân tộc, được nhà trường tư vấn và phụ huynh đồng ý cho tham gia nghiên cứu.

### 2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1-12/2017 tại bốn tỉnh, thành phố bao gồm: Hà Giang (H'Mông), Lạng Sơn (Tày, Nùng), Tuyên Quang (Dao), Thanh Hóa (Mường, Thái).

Các xét nghiệm được thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu TW và bệnh viện đa khoa tỉnh.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

❖ Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

❖ Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu nhiều giai đoạn, tiến hành qua 3 bước:

(1) Chọn tỉnh: Chọn 4 tỉnh có chủ đích, nơi có nhiều bà con các dân tộc trong danh sách sinh sống, các tỉnh được chọn là: Hà Giang, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Thanh Hóa; (2) Chọn trường, lớp: Lựa chọn ngẫu nhiên đơn các trường Dân tộc nội trú, trong trường chọn ngẫu nhiên các lớp có học sinh thuộc dân tộc dự kiến chọn mẫu (3) Chọn đối tượng nghiên cứu: Trong lớp chọn toàn bộ học sinh thuộc dân tộc trong danh sách; Lãnh đạo nhà trường và giáo viên chủ nhiệm tư vấn đề các cháu tự nguyện tham gia nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu.

❖ Cỡ mẫu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{(p \times E)^2}$$

Tỷ lệ mang gen (p) dựa vào nghiên cứu trước: Dân tộc Mường là 0,27 [2], cỡ mẫu tối

thiếu là 332; dân tộc Tày, p dựa vào nghiên cứu trước là 0,27 [4], cỡ mẫu tối thiểu là 332; các dân tộc Nùng, Dao, Thái, H'mông, ước tính tỷ lệ mang gen p= 0,20 ( $E = 0,25$ ), có n lần lượt là 492, 492, 492, 369.

#### ❖ Phương pháp tiến hành

Học sinh được tập trung, tư vấn và tổ chức thu thập thông tin cá nhân, lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm tế bào tự động, sinh hóa máu (sắt huyết thanh bằng kỹ thuật so màu và ferritin huyết thanh bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang), Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC); Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR: xác định các đột biến gen tổng hợp chuỗi alpha globin, chuỗi beta globin.

Các đối tượng nghi ngờ mang gen (MCV<85fl, MCH <28pg, không thiếu sắt) sẽ được chỉ định làm xét nghiệm xác định đột biến. Tiêu chuẩn chẩn đoán mang gen thalassemia/ bệnh huyết sắc tố:

- Mang gen đột biến alpha thalassemia: có  $\geq 1$  đột biến; mang gen  $\alpha^0$  khi xác định có SEA, THAI;  $\alpha^+$  khi xác định có mặt đột biến: 3.7, 4.2, C2delT, HbCs, HbQs.

- Mang gen beta thalassemia: xác định có  $\geq 1$  đột biến; mang gen  $\beta^0$  khi xác định có đột biến Cd17, Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, mang gen  $\beta^+$  khi có đột biến -28-29, -88-90, IVS2-654.

- Mang gen đột biến bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG – AAG).

4. Phân tích và xử lý số liệu: phần mềm Excel 2010 và SPSS 20.0.

Ước tính tỷ lệ sinh con bị bệnh dựa theo công thức của Liên đoàn Thalassemia Thế giới [5]: Tỷ lệ sinh con bị bệnh = Tỷ lệ mang gen x Tỷ lệ mang gen x 0,25 x số trẻ sinh ra 1 năm (tỷ lệ mang gen là tính theo alen đột biến).

Số trẻ sinh ra trong 1 năm = tỷ suất sinh thô x dân số. (Tỷ suất sinh thô chung cho 6 dân tộc là 17,8 trẻ / 1.000 dân) [3].

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1: Đặc điểm dân số học của 6 dân tộc nghiên cứu**

TT	Dân tộc	Dân số trên toàn quốc <sup>(a)</sup>	Dân số các tỉnh phía Bắc <sup>(b)</sup>	Ước tính số trẻ ra đời mỗi năm	Cỡ mẫu nghiên cứu
1	Tày	1.626.392	1.400.519	24.929	406
2	Thái	1.550.423	967.801	17.227	481
3	Mường	1.268.963	788.909	14.043	336
4	Nùng	968.800	767.993	13.670	760
5	Dao	751.067	636.523	11.330	538
6	H'Mông	1.068.189	971.515	17.293	402
	Chung	7.233.834	5.533.260	98.492	2923

(a), (b) Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 2009 [4]

Theo Tổng cục thống kê, hiện có hơn 7,2 triệu người thuộc 6 dân tộc nghiên cứu, trong đó sống chủ yếu ở khu vực miền bắc (hơn 5,5 triệu người). Tổng số mẫu tu được là 2.923 người.

**Bảng 2. Tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia và huyết sắc tố**

Dân tộc	Cỡ mẫu	Đột biến $\alpha$ -globin		Đột biến $\beta$ -globin		Đột biến Cd26 (HbE)		Đột biến gen globin	
		n	Tỷ lệ	n	%	n	%	n	%
TÀY	406	84	20,7%	30	7,4%	6	1,5%	106	26,1%
THÁI	481	107	22,2%	15	3,1%	90	18,7%	183	38,0%
MƯỜNG	336	75	22,3%	24	7,1%	59	17,6%	139	41,4%
NÙNG	760	150	19,7%	44	5,8%	6	0,8%	188	24,7%
DAO	538	100	18,6%	51	9,5%	3	0,6%	137	25,5%
H'MÔNG	402	22	5,5%	6	1,5%	0	0,0%	27	6,7%
Tổng Số	2.923	538	18,4%	170	5,8%	164	5,6%	780	26,7%

Khảo sát cho thấy, tỷ lệ mang gen đột biến globin chung là 26,7%, tỷ lệ này rất cao ở người Mường (41,4%), sau đó đến Thái (38%), Tày (26,1%). Trong đó chủ yếu là đột biến alpha, 18,4%; tỷ lệ đột biến beta và HbE lần lượt là 5,8% và 5,6%.

**Bảng 3. Tỷ lệ người mang đột biến gen globin**

Chỉ số Dân tộc	Cỡ mẫu	Đột biến mất đoạn lớn (SEA, THAI)		Đột biến điểm (HbCs, HbQs)		Đột biến mất đoạn nhỏ (3.7, 4.2, C2delT)	
		n	%	n	%	n	%
Tày	406	37	9,1	12	3,0	37	9,1
Thái	481	75	14,3	3	0,6	30	6,2
Mường	336	54	16,1	5	1,5	17	5,1
Nùng	760	69	9,1	26	3,4	60	7,9
Dao	538	55	10,2	6	1,1	40	7,4
H'Mông	402	6	1,5	0	0	16	4,0
Chung	2.923	296	10,1	52	1,8	200	6,8

Khảo sát tỷ lệ mang đột biến gen tổng hợp chuỗi alpha globin cho thấy, 10,1% đối tượng nghiên cứu mang các đột biến nặng (mất đoạn lớn) gây  $\alpha^0$  globin phổ biến ở nước ta, đó là SEA, THAI; 1,8% mang các đột biến điểm và 6,8% mang các đột biến mất đoạn nhỏ gây  $\alpha^+$  - globin (3.7, 4.2, C2delT).



**Bảng 4. Tỷ lệ mang đột biến gen tổng hợp chuỗi beta globin**

Dân tộc	Chỉ số	Cỡ mẫu N	Đột biến Beta (Cd17; Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS2-654)		Đột biến Cd26 (HbE)	
			n	%	n	%
Tày		406	25	6,2	6	1,5
Thái		481	14	2,9	90	18,7
Mường		336	19	5,7	60	17,9
Nùng		760	42	5,5	6	0,8
Dao		538	50	9,3	3	0,6
H'Mông		402	6	1,5	0	0
Chung		2.923	156	5,3	165	5,64

Kết quả trên cho thấy, 5,4% đối tượng nghiên cứu mang đột biến gen tổng hợp chuỗi  $\beta$  globin, 5,64% mang đột biến tổng hợp HbE, trong đó có nhóm dân tộc Thái, dân tộc Mường có tỷ lệ rất cao, lần lượt là 18,7%, 17,9%.

**Bảng 5. Nguy cơ thai nhi /trẻ sinh ra bị bệnh alpha thalassemia**

Dân tộc	Ước tính số trẻ sinh ra / năm	Hb Bart's		HbHHbCs/HbH HbQs		HbH		Tổng cộng	
	N	n	Tần suất (c)	n	Tần suất (c)	n	Tần suất (c)	n	Tần suất (c)
Tày	24.929	52	20,7	17	6,8	52	20,7	120	48,2
Thái	17.227	88	51,1	4	2,1	38	22,2	130	75,4
Mường	14.043	91	64,8	8	6,0	29	20,5	128	91,4
Nùng	13.670	28	20,7	11	7,7	25	18,0	63	46,4
Dao	11.330	29	26,0	3	2,8	21	18,9	54	47,7
H'Mông	17.293	1	0,6	-	-	3	1,5	4	2,1
Chung	98.492	251	25,5	45	4,5	169	17,2	465	47,2

(c) Số trẻ sinh ra / 10.000 trẻ sinh ra sống / năm

Sử dụng công thức ước tính tỷ lệ trẻ sinh ra bị bệnh thalassemia, cho thấy, 6 dân tộc ở khu vực miền Bắc có thể có 251 trường hợp mang thai trẻ bị alpha thalassemia thể rất nặng (Hb Bart's – phù thai); 45 trẻ sinh ra có nguy cơ bị alpha thalassemia thể trung bình và 169 trẻ mang bệnh thể nhẹ. Tần suất chung là 25,5 trường hợp phù thai / 10.000 trẻ sinh ra sống / năm.

**Bảng 6. Nguy cơ sinh ra trẻ bị bệnh beta thalassemia**

Dân tộc	Ước tính số trẻ sinh ra hàng năm	Beta Thalassemia		Beta Thal/HbE		Tổng cộng	
	N	n	Tần suất (c)	n	Tần suất (c)	n	Tần suất (c)
Tày	24.929	24	9,61	6	2,3	30	11,9
Thái	17.227	4	2,10	23	13,6	27	15,7
Mường	14.043	11	8,12	36	25,5	47	33,6
Nùng	13.670	10	7,56	2	1,1	12	8,7
Dao	11.330	24	21,62	2	1,4	26	23,0
H'Mông	17.293	1	0,56	-	-	1	0,6
Chung	98.492	69	7,02	74	7,5	143	14,5

(c) Số trẻ sinh ra / 10.000 trẻ sinh ra sống / năm

Mỗi năm, trong số khoảng 98.000 trẻ sinh ra thuộc 6 dân tộc này, ước tính có khoảng 69 trẻ bị beta thalassemia thể nặng, 74 trường hợp bị beta thalassemia/HbE; tần suất chung là 14,5 trẻ sinh ra bị beta thalassemia/10.000 trẻ sinh ra sống.

#### IV. BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy kết quả về tần suất mang gen bệnh thalassemia ở nhóm đối tượng nghiên cứu thuộc 6 dân tộc. Ở dân tộc Mường, tỷ lệ gặp trong nghiên cứu này khá cao (41,4%), trong khi Dương Bá Trục nghiên cứu năm 2010 ở 462 người Mường ở Hòa Bình, cho tỷ lệ có huyết sắc tố bất thường là 21% (gồm Beta thalassemia 9%, HbE là 10,5% và HbH 1,12%), nghiên cứu này không đưa ra tỷ lệ mang gen alpha thalassemia[2]. Kết quả có sự khác biệt, có thể do thời gian đó, tác giả Dương Bá Trục sử dụng ngưỡng MCV <78 fL và điện di huyết sắc tố, còn chúng tôi sử dụng ngưỡng phát hiện là MCV <85 fL, sau đó dùng kỹ thuật sinh học phân tử để phát hiện đột biến nên tỷ lệ phát hiện người mang gen bệnh được cao hơn đặc biệt là alpha thalassemia

và HbE dị hợp tử. Tỷ lệ người Tày mang gen là 26,1%, tương đương với kết quả do Nguyễn Kiều Giang nghiên cứu ở 332 phụ nữ Tày năm 2016 (27%) [4].

Về tần suất mang gen alpha thalassemia, kết quả ở bảng 2 và 3 cho thấy, 10,1% đối tượng nghiên cứu mang các đột biến nặng gây  $\alpha^0$  - thalassemia phổ biến ở nước ta, đó là SEA, THAI, trong đó tỷ lệ người Thái và người Tày mang hai đột biến này rất cao, lần lượt là 16,1% và 14,3%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Kiều Giang với 16,3% mang gen đột biến tổng hợp chuỗi alpha globin [4]. Đây là hai đột biến mất đoạn lớn, dẫn đến tình trạng không tổng hợp được chuỗi alpha globin.

Về tỷ lệ mang gen đột biến tổng hợp chuỗi beta globin, kết quả ở bảng 5 cho thấy, 5,3% đối tượng nghiên cứu mang đột biến

gen beta globin, 5,6% mang đột biến Cd26 (HbE), trong đó có nhóm dân tộc Thái, dân tộc Mường có tỷ lệ rất cao, lần lượt là 18,7%, 17,9%. Riêng nhóm dân tộc Tày, tỷ lệ này thấp hơn (6,2% và 1,5%). Nghiên cứu của Nguyễn Kiều Giang cũng cho thấy, tỷ lệ mang gen HbE là 1,7% và beta là 7,3% [4].

Kết quả chung của chúng tôi cũng có nét tương đồng với kết quả nghiên cứu của He S và cộng sự công bố, khảo sát trên 130.318 người ở miền Nam Trung Quốc cho thấy tỷ lệ mang gen thalassemia là 19,1%, hai thể alpha và beta lần lượt là 12,5% và (- - SEA) 5,1%; tỷ lệ các đột biến -SEA (51,9%), - $\alpha$ 3.7 (19,90%),  $\alpha$ CS $\alpha$  (10,58%), - $\alpha$ 4.2 (8,13%) [6].

Chúng tôi tiếp tục sử dụng những kết quả nói trên, phân tích tỷ lệ mang gen theo từng thể bệnh, tìm ra tần suất di truyền các đột biến có thể gây bệnh mức độ nặng, trung bình (bệnh nhân thường phụ thuộc vào truyền máu), đó là đồng hợp tử  $\alpha^0$ -thalassemia, đồng hợp tử và dị hợp tử kép tử  $\beta$ -thalassemia và HbE/ $\beta$ -thalassemia [1]. Đồng thời, dựa trên số trẻ dự kiến sinh mỗi năm của từng dân tộc và công thức ước tính nguy cơ di truyền gen bệnh của Liên đoàn Thalassemia thế giới [5] để dự tính số lượng trẻ sinh ra có nguy cơ bị bệnh thể nặng và trung bình nếu không được tư vấn và quản lý tốt nguồn gen bệnh.

Phân tích khả năng di truyền bệnh alpha thalassemia ở 6 dân tộc này, bảng 5 cho thấy, với dự kiến 98.492 trẻ sinh ra mỗi năm, có tới 251 trường hợp trẻ có thể bị Hb Bart's (gây phù thai). Đây là thể bệnh để lại hậu quả nặng nề nhất của thalassemia, do hầu hết các trường hợp bị phù thai không được chẩn

đoán nguyên nhân gây phù thai do vậy những bà mẹ này có thể phù thai nhiều lần [3]. Con số chúng tôi đưa ra cũng chỉ là ước đoán do không có thống kê về số trường hợp và nguyên nhân dẫn đến mang thai không thành công ở nhóm các dân tộc được nghiên cứu. Bảng 3 cho thấy, tỷ lệ gặp người mang đột biến gen SEA và THAI ở cộng đồng này là 10,1%; phối hợp với tỷ lệ người mang gen bệnh huyết sắc tố alpha (HbCs, HbQs) là 1,8% và tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$ -thalassemia là 6,8% thì số trẻ sinh ra có thể bị bệnh thể trung bình (dị hợp tử kép) HbHHbCs hoặc HbH HbQs và thể nhẹ HbH lần lượt là 45 và 169 trẻ, với tần suất sinh ra trẻ bị bệnh/10.000 trẻ sinh ra sống là 4,5 và 17,2.

Đột biến HbE khá phổ biến ở khu vực Đông Nam Á cũng như ở nước ta. Võ Thế Hiếu (2014) nghiên cứu tình hình bệnh thalassemia trên 1.100 người dân ở hai huyện miền núi Nam Đông và A Lưới, Thừa Thiên Huế cho thấy, tỷ lệ mang gen HbE là 10,4% [7]. Trong 6 dân tộc đưa vào nghiên cứu, với gần 100.000 trẻ sinh ra mỗi năm, tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thalassemia là 5,3% và HbE là 5,6% (bảng 4), ước tính sẽ có khoảng 143 trẻ sinh ra bị bệnh beta thalassemia mỗi năm, trong đó 69 trẻ sinh ra bị beta thalassemia thể nặng ( $\beta^0/\beta^0$ ), 74 trường hợp có beta thalassemia/HbE ( $\beta^0/\beta^E$ ), (bảng 6). Hb Bart', beta thalassemia mức độ nặng và beta thal/HbE là 3 thể bệnh nằm trong mục tiêu cần khống chế. Khi phát hiện ra nguy cơ sinh con thể bệnh này, cần tư vấn để chẩn đoán trước sinh và mạnh dạn chấm dứt thai kỳ; giải pháp này đã được nhiều quốc gia thực hiện khá hiệu quả [1].

Việc định hướng sàng lọc để tìm ra những cặp vợ chồng mang các đột biến nặng đã được thực hiện ở nhiều nước trong việc hạn chế sinh ra trẻ bị bệnh nặng. Tại Quảng Châu, Trung Quốc với tỷ lệ mang  $\beta$ -thalassemia là 2,5%,  $\alpha^0$ -thalassemia là 4,14%,  $\alpha^+$ -thalassemia là 4,05%, trong 10 năm, các bệnh viện đã sàng lọc 49.211 thai phụ, phát hiện có 4.503 thai phụ mang gen thalassemia (9,1%), trong đó 187 cặp đôi có nguy cơ sinh con bị bệnh  $\alpha$ -thalassemia (Hb Bart's và HbH), 82 cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta$ -thalassemia. Kết quả chẩn đoán trước sinh có 54 thai bị bệnh  $\alpha$ -thalassemia nặng và 18 thai nhi bị bệnh  $\beta$ -thalassemia. Các gia đình có thai bị bệnh đều tự nguyện đình chỉ thai [8]. Peerapon Wong nghiên cứu ở miền Bắc Thái Lan trên 1.198 cặp đôi có vợ mang thai, có 4,8% dị hợp tử alpha thalassemia, 1,6% mang gen dị hợp tử beta thalassemia, 12,4% có dị hợp tử Hb E, 2,7% phát hiện có 18 cặp đôi nguy cơ cao, trong đó 15 cặp có nguy cơ sinh con bệnh HbE/beta thalassemia và 3 cặp có nguy cơ sinh con Hb Bart's [9].

Theo Attawut Chaibunruang, cách làm này cũng đã mang lại những thành công nhất định trong công tác quản lý và phòng không sinh ra trẻ bị bệnh thalassemia thể nặng ở Đông Bắc Thái Lan [1]. Tác giả Carinna Hockham và cộng sự ở Thái Lan cũng đã có bài tổng quan, đánh giá nguy cơ truyền gen bệnh alpha thalassemia ở các nước trong khu vực Đông Nam Á, và ước tính và dự báo số trẻ em sinh ra có thể mang gen alpha ở Thái Lan năm 2020 nhằm thực hiện tốt hơn công tác phòng bệnh ở nước này [10].

Những số liệu nêu trên chưa bao gồm số

trẻ sinh ra mang gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố. Tuy nhiên, kết quả dự đoán khả năng sinh ra trẻ bị bệnh thalassemia thể nặng rất đáng báo động (thể beta thalassemia, beta/HbE, Hb Bart's, HbH). Dự đoán này cũng phù hợp với thực trạng số lượng bệnh nhi thalassemia 6 dân tộc này đang không ngừng gia tăng ở các bệnh viện (như một nghiên cứu của Viện Huyết học Truyền máu TW).

## V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát tỷ lệ mang gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở 6 dân tộc (Tày, Nùng, Dao, Thái, Mường, H'Mông) đang sống ở một số tỉnh miền Bắc, kết quả cho thấy, tình trạng mang gen bệnh huyết sắc tố/thalassemia gặp ở tất cả các dân tộc nghiên cứu. Tỷ lệ mang gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia là 26,7%; những đột biến nặng như SEA, THAI gặp 10,1%, đột biến Cd17; Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1 gặp ở 6,8% đối tượng nghiên cứu. Ước tính sơ bộ mỗi năm, có khoảng 45 trẻ sinh ra bị alpha thalassemia thể trung bình, 165 trẻ bị beta thalassemia thể nặng và beta thalassemia/HbE; đặc biệt, có khoảng 251 trường hợp có thể bị phù thai do alpha thalassemia thể rất nặng (Hb Bart's).

Đây là những con số báo động, giúp chúng ta có thêm giải pháp tích cực trong phòng tránh bệnh thalassemia được hiệu quả hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Attawut Chaibunruang et al (2018), Prevalence of Thalassemia among Newborns: A Re-visited after 20 Years of a Prevention and Control Program in Northeast Thailand, Mediterranean Journal of Hematology and

- Infectious Diseases, available at [www.mjhid.org](http://www.mjhid.org) 2018; 10; e2018054
2. **Dương Bá Trục (2009)**, Khảo sát bệnh hemoglobin ở nhóm người dân tộc Mường, huyện Kim Bôi, Hòa Bình, Tạp chí Y học Việt Nam, 2009, 47-50.
  3. **Nguyễn Kiều Giang và cs (2016)**, Thực trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh ở phụ nữ dân tộc Tày tại huyện Định Hóa tỉnh Thái Nguyên, Y học Việt Nam, tập 448, tháng 11/2016, 13-21.
  4. **Tổng cục thống kê**, Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 2009, Nhà xuất bản Thống kê.
  5. **Thalassemia International Federation (2013)**, PREVENTION OF THALASSAEMIAS AND OTHER HAEMOGLOBIN DISORDERS.
  6. **He S, Li J (2018)**. Molecular characterization of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia in the Yulin region of Southern China. *Gene*. 2018 May 20;655:61-64. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.058. Epub 2018 Feb 23.
  7. **Võ Thế Hiếu và cs (2014)**, Nghiên cứu tình hình bệnh thalassemia ở hai huyện miền núi Nam Đông và A Lưới, Thừa Thiên Huế, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 423, tháng 10/2014, 304-311 (1100 người dân ở hai huyện..., mang gen 12,4%: HbE 10,4%, HbCs 0,5%, Beta 1.6%)
  8. **Can Liao1, Qiu-Hua Mo (2005)**. Carrier screening for  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia in pregnancy: the results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal Hospital. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 163–171
  9. **Peerapon Wong et al (2006)**, Risk of a couple having a child with severe thalassemia syndrome, prevalence in lower northern Thailand, *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 37(2):366-9 · April 2006.
  10. **Carinna Hockham, Supachai Ekwattanakit (2018)**, Estimating the burden of  $\alpha$ -thalassaemia in Thailand using a 2 comprehensive prevalence database for Southeast Asia, Sep. 12, 2018; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/412718>.

## ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC Ở NGƯỜI MANG GEN BỆNH THALASSEMIA ĐẾN TƯ VẤN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW

Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn,  
Lê Xuân Hải, Nguyễn Ngọc Dũng, Dương Quốc Chính,  
Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí(\*)

Bài đã được đăng trên tạp chí YHCN số chuyên đề tháng 11 năm 2016, tập 448

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm các chỉ số xét nghiệm dòng hồng cầu máu ngoại vi và thành phần huyết sắc tố ở người mang đột biến gen bệnh thalassemia ở người tới tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, đánh giá kết quả xét nghiệm chỉ số hồng cầu, thành phần huyết sắc tố và tổn thương gen ở 413 người khỏe mạnh, tới tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. **Kết quả:** MCV < 80f/l và MCH < 27 pg ở 100% và 99,5% người mang đột biến gen  $\beta^0$  và  $\alpha^0$ , gặp 20,9% ở  $\alpha^+$  và 71,8% ở HbE. Các đột biến nhẹ  $\alpha^+$  và  $\beta^E$  có thể có chỉ số MCV và MCH trong giới hạn bình thường (MCV > 85 f/l và MCH > 28pg) với tỷ lệ là 16,3% và 9,3% ở  $\alpha^+$  và 2,8% và 1,4% ở  $\beta^E$ . Thành phần huyết sắc tố trong  $\alpha^+$  thalassemia ở giới hạn bình thường, trong  $\alpha^0$  thalassemia có HbA2 giảm nhẹ. Trong beta thalassemia có HbA2 tăng, trong HbE dị hợp tử, tỷ lệ HbE là 24,63±2,34 (%). **Kết luận:** Người mang gen (1 allele đột biến) thường không thiếu máu hoặc chỉ thiếu nhẹ, hầu hết có HC nhỏ. Thành phần huyết

sắc tố có HbA2 tăng trong beta thalassemia, HbA2 bình thường trong alpha thalassemia; các đột biến nhẹ  $\alpha^+$  và  $\beta^E$  có thể có chỉ số MCV và MCH trong giới hạn bình thường.

**Từ khóa:** thalassemia, tan máu bẩm sinh, sàng lọc

### SUMMARY

#### THE CHARACTERISTICS OF RED BLOOD CELL INDICES AND HEMOGLOBIN COMPONENT IN THE THALASSEMIA CARRIERS AT NIHBT

**Objective:** to assess the characteristic of red cell indices among  $\alpha$ ,  $\beta$  carriers who came to NIHBT to be consulted. **Methodology:** A cross-sectional study was applied in 413 healthy people who were consulted at thalassemia center, NIHBT. **Results:** Smaller size of red cell with MCV < 80f/l và MCH < 27 pg in 100% and 99.5% among of  $\beta^0$  and  $\alpha^0$  carriers; 20.9% in  $\alpha^+$  thalassemia and 71.8% in HbE. MCV and MCH might be in normal range of MCV and MCH (MCV > 85 f/l và MCH > 28pg) in 16.3% and 9.3% in  $\alpha^+$  thalassemia and 2.8% và 1.4% in  $\beta^E$  respectively. Among people who are  $\alpha^0$  thalassemia carrier, HbA2 might be slightly decreased. In heterozygous HbE, HbE was 24.63 ± 2.34(%). **Conclusion:** almost of the subjects were single allele mutation with normal or slightly decreased hemoglobin; the MCV and MCH might be in normal range in  $\alpha^+$  or  $\beta^E$  silence carriers.

**Key words:** thalassemia, mutation, screening

\*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà  
Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com  
Ngày nhận bài: 8.4.2021  
Ngày phản biện khoa học: 8.4.2021  
Ngày duyệt bài: 19.4.2021

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh di truyền đơn gen phổ biến trên thế giới, với biểu hiện chính là thiếu máu do tan máu. Người mang gen hoặc mang bệnh mức độ nhẹ thường không có biểu hiện lâm sàng. Đây chính là nhóm đối tượng có nguy cơ truyền gen bệnh sang thế hệ sau. Để phòng bệnh hiệu quả, một biện pháp quan trọng là xác định được người mang gen và hạn chế việc truyền gen cho thế hệ sau, tiến tới không sinh ra trẻ bị bệnh hoặc mang gen bệnh.

Trong quy trình sàng lọc, chẩn đoán và tư vấn thalassemia, theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới, thường bắt đầu từ các chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, trong đó có những chỉ số được sử dụng rất hữu hiệu như MCV, MCH với ngưỡng cut off phổ biến là 80 f/l và 27pg, đặc biệt cho sàng lọc cộng đồng. Tuy nhiên, Thalassemia gây ra bởi cơ chế tổn thương gen tổng hợp chuỗi  $\alpha$ ,  $\beta$  globin khá phức tạp, tùy thuộc kiểu đột biến và sự phối hợp các đột biến với nhau sẽ gây ra các mức độ tổn thương hồng cầu khác nhau từ đó tạo nên các kiểu hình và biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Tổng phân tích máu ngoại vi là xét nghiệm cơ bản đầu tay để định hướng chẩn đoán thalassemia [3], tiếp đến là xét nghiệm xác định thành phần huyết sắc tố để chẩn đoán thể bệnh thalassemia và cuối cùng là sinh học phân tử để xác định chính xác loại đột biến.

Dựa trên kết quả những đột biến gen đã xác định được của nhóm đối tượng khỏe mạnh tới tư vấn, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Khảo sát đặc điểm các chỉ số xét nghiệm dòng hồng cầu máu ngoại vi và thành phần huyết sắc tố ở người mang đột biến gen bệnh thalassemia ở người tới tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC)

413 người khỏe mạnh, tới tư vấn về bệnh Thalassemia tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học – Truyền máu trung ương, được xác định mang gen bệnh.

Đối tượng loại trừ: thiếu sắt hoặc các bệnh lý viêm nhiễm khác.

### 2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: 1/2015 – 6/2016

- Địa điểm: Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

**3.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**3.2. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu**

❖ Nội dung và chỉ số nghiên cứu

- Thông tin chung: Tuổi, giới.

- Chỉ số hồng cầu máu ngoại vi: Hb, MCV, MCH.

- Thành phần huyết sắc tố.

- Kiểu đột biến gen  $\alpha$ ,  $\beta$  globin.

❖ Phương tiện, dụng cụ

- Máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120 (Siemen - Đức).

- Xác định thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật HPLC.

- Xác định đột biến gen globin bằng phương pháp PCR đơn và strip assay

**3.3. Quản lý và xử lý số liệu:** Bảng phân mềm Microsoft Excel, SPSS 18.0 và các test thống kê thông dụng.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Ở 413 đối tượng, 44,6% là nam, 55,4% là nữ; 7,3% ở lứa tuổi 15-24, 67,3% ở lứa tuổi 25 – 34, 25,4% trên 35 tuổi.

**Bảng 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh**

Số allen đột biến	Thể bệnh	n	%
Tổng thương 1 allen	$\alpha$ -thalassemia	226	54,7
	$\beta$ -thalassemia	171	<b>41,4</b>
Tổng thương nhiều allen	Thể kết hợp	16	3,9
Chung		413	100

Chúng tôi gặp 54,7% đối tượng nghiên cứu mang gen đột biến  $\alpha$ -thalassemia, 41,4% mang gen đột biến  $\beta$ -thalassemia và có 3,9% (16) trường hợp mang kết hợp đột biến  $\alpha$  và  $\beta$  - thalassemia.

**Bảng 3.2: Tần xuất xuất hiện 1 allen đột biến**

Đột biến gen tổng hợp chuỗi alpha globin			Đột biến gen tổng hợp chuỗi beta globin		
Kiểu gen	Kiểu hình	n (%)	Kiểu gen	Kiểu hình	n (%)
$\alpha\alpha/--^{SEA}$	$\alpha^0$	183 (81,0)	$\beta/\beta^{Cd17}$	$\beta^0$	50 (29,2)
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^+$	24 (10,6)	$\beta/\beta^{Cd41/42}$	$\beta^0$	36 (21,1)
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$	$\alpha^+$	5 (2,2)	$\beta/\beta^{Cd71/72}$	$\beta^0$	3 (1,8)
$\alpha\alpha/\alpha^{HbCs}$	$\alpha^+$	14 (6,2)	$\beta/\beta^{IVS1-1}$	$\beta^0$	2 (1,2)
			$\beta/\beta^{IVS2-654}$	$\beta^0$	2 (1,2)
			$\beta/\beta^{Cd95}$	$\beta^0$	1 (0,6)
			$\beta/\beta^{Cd26}$ (HbF)	$\beta^E$	71 (41,2)
			$\beta/\beta^{-28}$	$\beta^+$	6 (3,5)
<b>Tổng</b>		<b>226 (100)</b>	<b>Tổng</b>		<b>171 (10)</b>

Trong số người mang đột biến gen  $\alpha$ , chủ yếu gặp đột biến  $-^{SEA}$  (81%), ngoài ra còn gặp allen đột biến  $-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{4.2}$  và HbCs. Chúng tôi gặp 10 kiểu allen đột biến chuỗi  $\beta$ , phổ biến nhất là Codon 26, Codon 17, Codon 41/42 với tỷ lệ lần lượt là 41,2%, 29,2% và 21,1%.

### 3.2 Đặc điểm xét nghiệm huyết học của người mang 1 đột biến gen thalassemia

**Bảng 3.3: Nồng độ huyết sắc tố (g/l) theo kiểu hình giữa hai giới**

Kiểu hình đột biến	Giới	Nam	Nữ	P
		( $\bar{x} \pm SD, \text{min-max}$ )	( $\bar{x} \pm SD, \text{min-max}$ )	
$\alpha^0$ -thalassemia		139,57 $\pm$ 9,29 <sup>1</sup> (105-168)	116,38 $\pm$ 11,39 <sup>3</sup> (86-148)	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
$\alpha^+$ -thalassemia		150,6 $\pm$ 11,89 <sup>2</sup> (113-173)	122,96 $\pm$ 10,45 <sup>4</sup> (102-140)	
$\beta^0$ -thalassemia		131,89 $\pm$ 9,66 <sup>a</sup> (114-149)	101,92 $\pm$ 10,08 <sup>c</sup> (86-132)	p <sub>a-b</sub> >0,05 p <sub>c-d</sub> <0,05
$\beta^+$ -thalassemia		144,9 $\pm$ 9,81 <sup>b</sup> (109-163)	121,07 $\pm$ 11,69 <sup>d</sup> (96-150)	



Ở đối tượng mang gen là nam, chỉ số huyết sắc tố trung bình đều trên 120g/l. Ở nữ, nhóm mang gen  $\alpha^0$  có lượng Hb trung bình thấp hơn nhóm  $\alpha^+$  ( $116,38 \pm 11,39$  g/l so với  $122,96 \pm 10,45$ g/l), nhóm  $\beta^0$  thấp hơn nhóm  $\beta^+$  ( $101,92 \pm 10,08$  và  $121,07 \pm 11,69$  g/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.4: Chỉ số hồng cầu và thành phần huyết sắc tố theo kiểu đột biến gen**

Chỉ số Kiểu hình đột biến	MCV (fl)	MCH (pg)	HbA2 (%)	p
$\alpha^0$ (n=183)	$67,98 \pm 3,68^1$	$21,19 \pm 1,16^4$	$2,06 \pm 0,22$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$
$\alpha^+$ (n=29)	$82,28 \pm 2,26^2$	$26,48 \pm 1,09^5$	$2,37 \pm 0,32$	
HbCs (n=14)	$82,18 \pm 7,06^3$	$26,61 \pm 2,61^6$	$2,12 \pm 0,95$	
$\beta^0$ (n=94)	$63,55 \pm 3,39^a$	$19,91 \pm 1,12^d$	$5,36 \pm 0,42$ (HbF $5,36 \pm 5,04$ )	$p_{a-b} < 0,05$ $p_{a-c} < 0,05$ $p_{d-e} < 0,05$ $p_{d-f} < 0,05$
$\beta^+$ (n=6)	$71,56 \pm 3,63^b$	$23,04 \pm 1,48^e$	$5,3 \pm 0,49$ (HbF 3,7)	
$5,36 \pm 0,42$ (n=71)	$77,65 \pm 3,64^c$	$25,62 \pm 1,24^f$	$2,49 \pm 1,45$ (HbE $24,63 \pm 2,34$ )	

Chỉ số MCV, MCH trung bình ở nhóm đối tượng nghiên cứu đều thấp hơn giới hạn bình thường. Cụ thể, nhóm mang gen  $\alpha^0$  có MCV trung bình là  $67,98 \pm 3,68$  fl, MCH trung bình là  $21,19 \pm 1,16$ pg, thấp hơn so với nhóm mang gen  $\alpha^+$  và HbCs, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; nhóm mang gen  $\beta^0$  có MCV trung bình là  $63,55 \pm 3,39$  f/l, MCH trung bình là  $19,91 \pm 1,12$ pg, thấp hơn nhóm mang gen  $\beta^+$  và  $\beta^E$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nhóm mang gen  $\alpha$  thalassemia thành phần Hb chỉ có HbA và HbA2, nhóm  $\beta$  thalassemia thành phần Hb có HbA2 tăng trung bình là  $5,36 \pm 0,42$  (%), nhóm HbE dị hợp tử có HbE trung bình là  $24,63 \pm 2,34$  (%).

**Bảng 3.5: Tỷ lệ (%) các ngưỡng chỉ số hồng cầu theo các dạng đột biến**

Chỉ số HC Dạng đột biến	MCV (fl)			MCH (pg)		
	$\leq 80$	80-84,9	$\geq 85$	$\leq 27$	27-27,9	$\geq 28$
$\alpha^0$ (%)	<b>99,5</b>	0,5	0	<b>99,5</b>	0,5	0
$\alpha^+$ (%)	20,9	62,8	<b>16,3</b>	62,8	27,9	<b>9,3</b>
$\beta^0$ (%)	<b>100</b>	0	0	<b>100</b>	0	0
$\beta^+$ (%)	<b>100</b>	0	0	<b>100</b>	0	0
$\beta^E$ (%)	71,8	25,4	<b>2,8</b>	87,3	11,3	<b>1,4</b>

Hầu hết người mang gen  $\alpha^0$  và  $\beta^0$  có chỉ số MCV  $< 80$  fl và MCH  $< 27$  pg. Nhóm mang gen  $\alpha^+$  có MCV  $\geq 85$ fl và MCH  $\geq 28$ pg là 16,3% và 9,3%, tương tự ở nhóm mang gen  $\beta^E$ , tỷ lệ này lần lượt là 2,8% và 1,4%.

### 3.3. Đặc điểm xét nghiệm huyết học ở nhóm có nhiều đột biến

**Bảng 3.6: Chỉ số xét nghiệm ở nhóm có nhiều đột biến gen**

Dạng đột biến \ Chỉ số HC	Số mẫu	MCV (fl)	MCH (pg)	HbA2 (%)
Cd17 và SEA	3	67,75±4,31	20,65±0,78	5,75±0,49 HbF: 2,6
Cd 17 và HbCs	1	64	19,4	4,8
Cd 41/42 và Alpha 4.2	1	61,9	19,1	4,9
Cd 41/42 và Alpha 3.7	1	68,4	20,9	5,4
-28 và SEA	1	69,2	22,6	5,2
Cd17 và Alpha 4.2	1	65	19,7	5,6
Cd26 và SEA	3	65,5±1,67	20,6±0,25	2,53±1,38 HbE: 13,63±1,54
Cd26 và Alpha 3.7	2	74,35±6,72	23,8±3,1	1,7±0,42 HbE: 18,15±4,59
Cd26 ĐHT	1	65,9	21,2	6,6 HbE: 85,2
Cd 26/ -28	1	62,4	20,0	2,0 HbF: 18,9, HbE: 39,9
HbCS / Alpha 3.7	1	77,7	23,5	1,8

Có 16 trường hợp có 2 đột biến gen globin. Trong tất cả các trường hợp có đột biến phối hợp alpha với beta thalassemia, thành phần HbA2 đều tăng (4,8-6,1%). Trường phối hợp Cd26 và  $-^{SEA}$  thì HbE là 13,63±1,54%, phối hợp Cd26 và Alpha 3.7, HbE là 18,15±4,59%. Hầu hết các trường hợp có MCV và MCH rất thấp. Phối hợp 2 đột biến nhẹ trên 1 cặp gen, không ảnh hưởng nhiều đến lượng Hb, cụ thể như HbCS / Alpha 3.7 có Hb là 108g/L (nữ), như Cd 26/ -28 có Hb là 134g/L (nam).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm đột biến gen bệnh thalassemia ở nhóm đối tượng nghiên cứu

Trong số những người chủ động tới tư vấn tại Trung tâm Thalassemia, chủ yếu là độ tuổi sinh đẻ 25 – 34 (67,3%). Trong đó có 397 người mang 1 allen đột biến, có 16 trường hợp mang kết hợp đột biến  $\alpha$  và  $\beta$ ; 54,7% đối tượng nghiên cứu mang gen đột biến  $\alpha$ -thalassemia, 41,4% mang gen đột biến  $\beta$ -thalassemia.

Trong số allen đột biến trên gen tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin được khảo sát, đột biến  $-^{SEA}$

gặp phổ biến nhất (81%), tiếp theo là các đột biến  $-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{4.2}$  và HbCs. Chúng tôi gặp 10 kiểu allen đột biến chuỗi  $\beta$ , phổ biến nhất là Codon 26, Codon 17, Codon 41/42 với tỷ lệ lần lượt là 41,2%, 29,2% và 21,1%. Các tỷ lệ này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác ở nước ta, như trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan (2011) nghiên cứu ở 290 đối tượng được chẩn đoán trước sinh, tỷ lệ mang đột biến  $-^{SEA}$  là 77,8%, trong nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc (2015) trên 124 thai phụ nguy cơ cao là 80,6%.

#### 4.2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học bệnh Thalassemia ở nhóm có 1 đột biến gen

Những chỉ số hồng cầu máu ngoại vi có ý nghĩa trong sàng lọc và chẩn đoán người mang gen/bị bệnh thalassemia đó là nồng độ huyết sắc tố, MCV, MCH. Trong số 397 người mang 1 đột biến, chúng tôi phân tích sự khác nhau về nồng độ huyết sắc tố giữa nhóm  $\alpha^0$  và  $\alpha^+$ ;  $\beta^0$  và  $\beta^+$  để khảo sát sự khác biệt được thể hiện ra các chỉ số máu ngoại vi.

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, ở đối tượng mang gen là nam, chỉ số huyết sắc tố trung bình đều trên 120g/l. Có một số trường hợp huyết sắc tố dưới 120g/l nhưng tỷ lệ không cao. Ở nữ, nhóm mang gen  $\alpha^0$  có lượng Hb trung bình thấp hơn nhóm  $\alpha^+$  ( $116,38 \pm 11,39$  so với  $122,96 \pm 10,45$  g/l), nhóm  $\beta^0$  thấp hơn nhóm  $\beta^+$  ( $101,92 \pm 10,08$  và  $121,07 \pm 11,69$  g/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Điều này tương đối phù hợp với cơ sở lý thuyết, những đột biến  $\alpha^0$ ,  $\beta^0$  như  $-\text{SEA}$ , Codon 17, Codon 41/42... làm mất khả năng tổng hợp chuỗi globin, còn các đột biến  $\alpha^+$ ,  $\beta^+$  như  $-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{4.2}$ ,  $-28$ ... chỉ làm giảm tổng hợp chuỗi globin, đột biến HbCs và Codon 26 (HbF) là các đột biến tạo ra các loại chuỗi globin khác. Một số trường hợp chỉ có tồn thương 1 allen  $\alpha^0$ ,  $\beta^0$  như  $-\text{SEA}$ , Codon 17, Codon 41/42 có lượng giảm huyết sắc tố dưới 90g/l (thiếu máu mức độ trung bình) đều là những người đang có thai. Về thành phần huyết sắc tố, kết quả bảng 3.4 cho thấy, hầu hết các trường hợp mang 1 allen đột biến  $\alpha$ , thành phần huyết sắc tố chỉ có HbA và HbA2, HbA2 ở mức thấp, dưới 2,5%. Những trường hợp mang 1 allen đột biến  $\beta^0$  và  $\beta^+$  tỷ lệ A2 thường dao động khoảng 5%, HbF dao

động khoảng 5%; ở thể  $\beta^E$ , HbF có khoảng 2,5% và tỷ lệ HbE là  $24,63 \pm 2,34\%$ .

Chỉ số MCV và MCH cũng như thành phần huyết sắc tố cũng có sự khác biệt tương đối rõ giữa các nhóm  $\alpha^0$  và  $\alpha^+$ ,  $\beta^0$  và  $\beta^+$ . Bảng 3.4 cho thấy, chỉ số MCV, MCH trung bình ở nhóm đối tượng nghiên cứu đều thấp hơn giới hạn bình thường (85fl và 28pg). Ở nhóm mang gen  $\alpha^0$ , chỉ số MCV trung bình là  $67,98 \pm 3,68$  fl, MCH trung bình là  $21,19 \pm 1,16$  pg, thấp hơn so với nhóm mang gen  $\alpha^+$  và HbCs, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nhóm mang đột biến  $\beta^0$  cũng tương tự, MCV trung bình là  $63,55 \pm 3,39$  fl, MCH trung bình là  $19,91 \pm 1,12$  pg, thấp hơn nhóm mang gen  $\beta^+$  và  $\beta^E$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Chỉ số MCV và MCH có giá trị quan trọng trong việc định hướng chẩn đoán tình trạng mang gen đột biến. Các nghiên cứu trong khu vực như của Ma ESK ở Trung Quốc, Chan ở Hồng Kông, Wibhasiri ở Thái Lan đề xuất tiêu chí sàng lọc MCV < 80 fL và MCH < 27 pg.[3] Một số tác giả khác lựa chọn ngưỡng cut off của MCV là 76 fL thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong sàng lọc  $\beta$ -thalassemia là 93,7% và 96,6%. Trong nghiên cứu này, kết quả bảng 3.5 cho thấy, sử dụng ngưỡng MCV và MCH như trên khá phù hợp để định hướng chẩn đoán người mang gen ở thể  $\alpha^0$  và  $\beta^0$  (MCV < 80f/l và MCH < 27 pg ở 100% và 99,5% người mang đột biến gen  $\beta^0$  và  $\alpha^0$ ). Tuy nhiên, ở nhóm mang gen  $\alpha^+$ , 16,3% có MCV  $\geq 85$  fl, 62,8% ở mức 80-84,9 fl, 9,3% có MCH  $\geq 28$  pg và có tới 27,9% ở mức 27-28pg. Tương tự, trong nhóm mang gen  $\beta^E$ , có 25,45% có MCV ở mức 80-84,9 fl, 2,8% ở mức  $\geq 85$ fl;

11,3% có mức MCH từ 27-28pg, 1,4% có MCH > 28pg. Như vậy, nếu trong sàng lọc cộng đồng mà sử dụng ngưỡng MCV < 80fl, MCH < 27pg sẽ có khả năng bỏ sót mang gen  $\alpha^+$ ,  $\beta^E$ , điều này rất quan trọng trong tư vấn trước kết hôn và trước sinh. Nếu những người  $\beta^E$  kết hôn với người gen  $\beta^0$  thì sẽ có nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta^0/\beta^E$ , với biểu hiện lâm sàng trung bình đến nặng. Nếu mang gen  $\alpha^+$  đặc biệt là HbCS kết hôn với người mang gen  $\alpha^0$  ( $--^{SEA}$ ) thì sẽ có nguy cơ sinh con bị bệnh ( $--^{SEA}/\alpha\alpha^{HbCs}$ ) thường là mức độ trung bình. Có lẽ việc xác định ngưỡng MCV, MCH cho sàng lọc cần được nghiên cứu ở quy mô rộng hơn.

#### 4.3. Đặc điểm xét nghiệm huyết học bệnh thalassemia ở nhóm nhiều đột biến gen

Gen tổng hợp chuỗi alpha globin nằm trên nhiễm sắc thể số 16, gen beta globin trên nhiễm sắc thể số 11, hai gen này độc lập với nhau. Việt Nam cũng như các nước khu vực Đông Nam Á có tỷ lệ người mang gen bệnh cao ở cả 2 thể alpha và beta globin. Do sự tương tác gen của bố và mẹ là ngẫu nhiên nên đứa con của cặp vợ chồng có người mang gen bệnh beta, có người mang gen bệnh alpha có thể bị phối mang cả gen alpha và beta thalassemia.

Sự phối hợp đột biến gen alpha với gen beta globin không ảnh hưởng đến lượng Hb mặc dù MCV, MCH thấp (bảng 3.6). Tuy nhiên kết quả thành phần Hb chỉ có HbA2 tăng – giống như các trường hợp beta thalassemia đơn thuần. Vì vậy với trường hợp đã chẩn đoán beta thalassemia vẫn cần phải làm xét nghiệm xác định các đột biến gen alpha globin để tránh bỏ sót các trường

hợp phối hợp như thế này.

Các trường hợp phối hợp HbE với  $\alpha$  thalassemia không ảnh hưởng đến lượng Hb nhưng làm giảm tỷ lệ HbE (thường dưới 20%), kết hợp với  $\alpha^0$  thì tỷ lệ HbE thấp hơn so với kết hợp với  $\alpha^+$  (bảng 3.6). Dựa trên đặc điểm này, chúng ta có thể dự đoán được khả năng mang gen alpha phối hợp với HbE qua kết quả xét nghiệm xác định thành phần huyết sắc tố. Việc định hướng chẩn đoán người mang gen vô cùng có ý nghĩa đặc biệt trong tư vấn chẩn đoán trước sinh, trước kết hôn để tránh sinh ra những đứa trẻ bị bệnh thalassemia.

#### V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát chỉ số xét nghiệm hồng cầu máu ngoại vi ở 413 người khỏe mạnh, đến tư vấn và được xác định mang gen bệnh thalassemia, chúng tôi thu được một số kết luận sau:

- Chủ yếu là người mang 1 allele đột biến, trong đó  $\alpha$ -thalassemia chiếm 54,7%,  $\beta$ -thalassemia chiếm 41,4%. Người mang gen bệnh thalassemia (1 allele đột biến) thường không thiếu máu hoặc chỉ thiếu nhẹ. Lượng huyết sắc tố trung bình ở nam giới từ 105 – 168 g/L. Người mang đột biến gen  $\alpha^0$  và  $\beta^0$  đều có chỉ số HC nhỏ, MCV < 80fl và MCH < 27 pg. Các đột biến nhẹ  $\alpha^+$  và  $\beta^E$  có thể có chỉ số MCV và MCH trong giới hạn bình thường (MCV > 85 fl và MCH > 28pg) với tỷ lệ là 16,3% và 8,3% ở  $\alpha^+$  và 2,8% và 1,4% ở  $\beta^E$ .

- Thành phần huyết sắc tố trong  $\alpha^+$  thalassemia ở giới hạn bình thường, trong  $\alpha^0$  thalassemia thì có thể bình thường hoặc HbA2 giảm nhẹ. Trong HbE dị hợp tử, tỷ lệ thành phần HbE là  $24,63 \pm 2,34$  (%)

- Phối hợp đột biến  $\alpha$  với  $\beta$  globin làm hồng cầu nhỏ, nhưng không ảnh hưởng nhiều đến lượng huyết sắc tố. Thành phần huyết sắc tố như biểu hiện của đột biến gen  $\beta$  đơn thuần. Trong  $\alpha$  thalassemia phối hợp HbE, tỷ lệ HbE giảm hơn so với HbE đơn thuần (thường < 20%).

### KIẾN NGHỊ

Nhất thiết phải xét nghiệm xác định đột biến gen  $\alpha$ -thalassemia trong các trường hợp đã chẩn đoán xác định  $\beta$ -thalassemia và trong các trường hợp hồng cầu nhỏ mà thành phần điện di huyết sắc tố bình thường.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **TIF (2008)**, Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh Thalassemia, NXB Y học, Hồ Chí Minh.
2. **Fucharoen G. (2002)**, "A simplified screening strategy for thalassemia and haemoglobin E in rural communities in South-east Asia", Thai Journal of hematology and transfusion medicine, pp. 74 - 78.
3. **Ma ESK, Chan AYY, Ha SY, Lau YL, Chan LC. (2001)**. Thalassemia screening based on red cell indices in the Chinese. Haematologica vol. 86(12):december 2001
4. **L C Chan, et al (2001)**. Should we screen for globin gene mutations in blood samples with mean corpuscular volume (MCV) greater than 80 fL in areas with a high prevalence of thalassaemia. J Clin Pathol;54:317–320
5. **Wibhasiri Srisuwan và Thanusak Tatu (2013)**, "Diagnosis of thalassemia carriers commonly found in Northern Thailand via a combination of MCV or MCH and PCR-based methods", Bulletin of Chiang Mai Associated Medical Sciences., **46(1)**, tr. 22-32.
6. **Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013)**, "Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia", Luận văn Tiến sĩ Y học - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
7. **Ngô Diễm Ngọc và cs (2015)**, "Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia trên các thai phụ nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi Trung ương", Tạp chí Y học Việt Nam, số 434, tr. 83-92.

## GIÁ TRỊ CUT-OFF CỦA CÁC CHỈ SỐ HỒNG CẦU Ở NGƯỜI MANG GEN VÀ BỊ BỆNH ALPHA THALASSEMIA THỂ NHẸ

Phạm Hải Yến\*, Nguyễn Thị Thu Hà\*,  
Nguyễn Ngọc Dũng\*, Nguyễn Hà Thanh\*

Bài đã đăng trên tạp chí YHVN số đặc  
biệt tháng 4 năm 2019, tập 477

### THALASSEMIA CARRIERS AND MILD ALPHA THALASSEMIA PATIENTS

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Các chỉ số hồng cầu của người mang gen và bị bệnh  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ góp phần quan trọng trong sàng lọc, định hướng chẩn đoán. **Mục tiêu:** Nghiên cứu ngưỡng cut-off, độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số hồng cầu ở người mang gen và bị bệnh  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả trên 1863 người mang gen và bị bệnh  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ, tuổi  $\geq 15$ , không kèm thiếu máu thiếu sắt tại viện Huyết Học và Truyền Máu trung ương, thời gian từ 1/2017 – 12/2017. **Kết quả:** Giữa người mang gen và bị bệnh  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ, MCV có AUC 0,947, ngưỡng cut-off là 77,45fl với độ nhạy 91,6%, độ đặc hiệu 88,9%, MCH có AUC 0,973, ngưỡng cut-off là 23,65 độ nhạy 93,6%, độ đặc hiệu 92,6%. Ngưỡng MCV 72,15fl và/hoặc MCH 21,85pg có khả năng gợi ý ( $- /\alpha\alpha$ ) thalassemia.

**Từ khóa:** Người mang gen  $\alpha$  thalassemia,  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ

**Background:** RBC indices in silent carrier state and  $\alpha$ -thalassaemia trait are important in screening, oriented diagnosis. **Purpose:** to assess of cut-off values of RBC indices in silent carrier state and  $\alpha$ -Thalassaemia trait. **Patients and methods:** descriptive study of 1863 cases (1172 silent carrier state, 215 ( $-\alpha/-\alpha$ ) thalassemia, 476 ( $- /\alpha\alpha$ ) thalassemia) who from 15 years old and without iron deficiency in National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 1/2017 to 12/2017. **Results:** Among silent carrier state and  $\alpha$ -Thalassaemia trait, MCV showed an AUC of 0.947 and the cut-off point of 77,45 provided a sensitivity of 91,6% and a specificity of 88,9%. MCH showed an AUC of 0.973 and the cut-off point of 23.65 provided a sensitivity of 93,6% and a specificity of 92,6%. Furthermore, MCH  $< 21,85$  pg and/or MCV  $< 72,15$  fL are strongly suggestive of the presence of ( $- /\alpha\alpha$ ) thalassemia.

**Key words:** silent carrier state  $\alpha$ -Thalassaemia,  $\alpha$ -Thalassaemia trait

#### SUMMARY

#### THE MEANING OF THE CUT-OFF OF RED CELL INDICES IN ALPHA

\*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hải Yến

Email: haiyenbbmh@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.4.2021

Ngày phân biện khoa học: 8.4.2021

Ngày duyệt bài: 19.4.2021

#### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

$\alpha$ -Thalassaemias là rối loạn di truyền được đặc trưng bởi giảm hoặc mất sản xuất chuỗi  $\alpha$ -globin. Bệnh phổ biến ở Việt Nam cũng như khu vực Đông Nam Á [1] [2]. Có nhiều thể  $\alpha$ -thalassemia khác nhau tùy thuộc số lượng đột biến trên một hoặc hai gen  $\alpha$ -globin. Trong đó,  $\alpha$ -thalassemia thể nhẹ và

người mang gen rất phổ biến trong cộng đồng.

Người mang gen  $\alpha$ -thalassemia do đột biến trên 1 gen  $\alpha$ -globin. Các đột biến hay gặp là  $-\alpha^{3.7}$  và  $-\alpha^{4.2}$ . Ngoài ra, các nước Địa Trung Hải, Đông Nam Á và Trung Quốc cũng hay gặp số đột biến tạo ra các loại huyết sắc tố bất thường như: Hb Constant Spring (Hb CS- Đột biến TAA $\rightarrow$ CAA ở codon 142), Hb Quong Sze (HbQs- Đột biến CTG $\rightarrow$ CCG trên 1 chuỗi  $\alpha$ -globin codon 152)...[3] [5][6].

$\alpha$ -thalassemia thể nhẹ gồm các đột biến 2 gen  $\alpha$ -globin trên cùng một nhiễm sắc thể hoặc một gen  $\alpha$ -globin trên 2 nhiễm sắc thể. Ở khu vực Đông Nam Á và Trung Quốc, đột biến 2 gen  $\alpha$ -globin trên cùng một nhiễm sắc thể hay gặp là:  $-\alpha^{SEA}$ ,  $-\alpha^{THAI}$ ,  $-\alpha^{FIL}$  [3] [6]. Dạng đột biến một gen  $\alpha$ -globin trên 2 nhiễm sắc thể là sự kết hợp của các đột biến điểm, có thể gặp:  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$  hoặc  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{Cs}$  ...

Dựa trên điện di huyết sắc tố để chẩn đoán, cả hai thể  $\alpha$ -thalassemia trên hầu hết đều có kết quả bình thường. Tuy nhiên, trên xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, các chỉ số MCV hoặc MCH hoặc MCHC có thể giảm. Vì vậy, dựa trên 1863 người có  $\alpha$ -thalassemia được sàng lọc đột biến gen globin, chúng tôi đưa ra ngưỡng cut-off, độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số hồng cầu ở người mang gen và  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu:** 1863 người mang gen alpha thalassemia và alpha thalassemia thể nhẹ tại viện Huyết Học và Truyền Máu trung ương, thời gian từ 1/2017 – 12/2017 thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Tuổi  $\geq 15$

- Không kèm tình trạng thiếu máu thiếu sắt (Ferritin  $> 30$  ng/ml)

- Điện di huyết sắc tố có HbA2  $< 3,5\%$  và HbF  $< 2\%$ .

- Xác định người mang gen alpha thalassemia và alpha thalassemia thể nhẹ dựa trên sàng lọc với các đột biến hay gặp ở Việt Nam bằng multiplex PCR, gồm có: SEA, 3.7, THAI, 4.2, FIL, HbCS, HbQs, C2del [4], [5].

- Người mang gen ( $-\alpha/\alpha$  thalassemia) gồm các đột biến:  $-\alpha^{3.7}\alpha$ ,  $-\alpha^{Cs}\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}\alpha$ ,  $-\alpha^{Qs}\alpha$ ,  $-\alpha^{C2del}\alpha$ .

- alpha thalassemia thể nhẹ gồm:  
+  $-\alpha/\alpha$  thalassemia:  $-\alpha^{SEA}$ ,  $-\alpha^{SEA}$   
+  $-\alpha/\alpha$  thalassemia:  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{Cs}$ ,  $-\alpha^{4.2}/-\alpha^{Cs}$ ,  $-\alpha^{Cs}/-\alpha^{Cs}$

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại thực hiện trên máy đếm tế bào tự động Advia 2120i, DXH800.

- Xét nghiệm multiplex PCR thực hiện trên máy PCR Mastercycler nexus GX2, EppendoftAG, Proflex AB.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20 với các thuật toán tìm giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, T-Test, ROC.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 1/2017 – 12/2017, có 1863 trường hợp  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ hoặc người mang gen với kết quả điện di huyết sắc tố bình thường được xác định. Trong đó, nam chiếm 35,4%, nữ chiếm 64,6% với tuổi trung bình là 25,4. Sử dụng multiplex PCR sàng lọc với các đột biến hay gặp ở Việt Nam, nhóm nghiên cứu được chia làm 3 nhóm:

**Bảng 1: Tỷ lệ các loại đột biến hay gặp tại Việt Nam**

	<b>Đột biến</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>-α/αα thalassemia (n=1172)</b>	- α <sup>3.7</sup> α	<b>702</b>	<b>37,6</b>
	- α <sup>Cs</sup> α	398	21,4
	- α <sup>4.2</sup> α	67	3,6
	- α <sup>Qs</sup> α	3	0,2
	- α <sup>C2del</sup> α	2	0,1
<b>-α/αα thalassemia (n=476)</b>	-- SEA	<b>464</b>	<b>24,9</b>
	-- THAI	12	0,6
<b>-α/-α thalassemia (n=215)</b>	- α <sup>3.7</sup> /- α <sup>3.7</sup>	120	6,4
	- α <sup>3.7</sup> /- α <sup>Cs</sup>	93	5
	- α <sup>4.2</sup> /- α <sup>Cs</sup>	1	0,1
	- α <sup>Cs</sup> /- α <sup>Cs</sup>	1	0,1

**Bảng 2: Đặc điểm các chỉ số hồng cầu ở các nhóm alpha thalassemia**

<b>Chỉ số</b>		<b>-α/αα (n= 1172)</b>	<b>-α/-α (n=215)</b>	<b>-α/αα (n= 476)</b>
<b>RBC</b>	Nam	5,5 ± 0,5	5,8 ± 0,5	6,4 ± 0,5
	Nữ	5 ± 0,4	5,3 ± 0,5	5,7 ± 0,4
<b>Hb</b>	Nam	142,8 ± 12,9	134 ± 9,9	119,4 ± 8,4
	Nữ	128,6 ± 10,9	120,2 ± 9,5	133,3 ± 9,6
<b>MCV</b>	Nam	82,6 ± 4,2	76,8 ± 5,6	69,3 ± 4
	Nữ	83,1 ± 4,1	75,6 ± 4	69,4 ± 4,3
<b>MCH</b>	Nam	25,9 ± 1,4	23,1 ± 1,4	21 ± 1,1
	nữ	25,9 ± 1,4	22,6 ± 1,1	20,9 ± 1,4
<b>MCHC</b>	Nam	313,5 ± 11,5	300,7 ± 11,8	303,1 ± 10,9
	nữ	311,6 ± 12,3	298,7 ± 11,2	301,4 ± 12,7
<b>RDW - CV</b>	Nam	14,3 ± 1,3	15,3 ± 1,4	16,4 ± 1,6
	nữ	13,9 ± 1,3	15,3 ± 1,4	15,8 ± 1,4

**Bảng 3: So sánh MCV, MCH, MCHC của người mang gen và alpha thalassemia thể nhẹ**

<b>Chỉ số</b>	<b>(-α/αα) thalassemia n=1172</b>	<b>(-α/-α) và (-α/αα) thalassemia (n= 691)</b>	<b>p</b>
<b>MCV</b>	82,9 ± 4,2	71,4 ± 5,3	<0,001
<b>MCH</b>	25,9 ± 1,4	21,5 ± 1,5	<0,001
<b>MCHC</b>	312,3 ± 12,1	301,2 ± 12	<0,001



MCV nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia trung bình là 82,9fl cao hơn  $(-\alpha/-\alpha)$  và  $(-/-\alpha)$  thalassemia (71,4fl) với  $p < 0,001$ . Chỉ số có AUC 0,947 với điểm cắt là MCV = 77,45 fl, độ nhạy 91,6 %, độ đặc hiệu 88,9%.

MCH của nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia trung bình là 25,9pg cao hơn  $(-\alpha/-\alpha)$  và  $(-/-\alpha)$

$/\alpha)$  thalassemia (21,5pg) với  $p < 0,001$ . Chỉ số có AUC 0,973 với điểm cắt là MCH= 23,65pg, độ nhạy 93,6 %, độ đặc hiệu 92,6%.

MCHC nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia trung bình là 312,3g/l cao hơn  $(-\alpha/-\alpha)$  và  $(-/-\alpha)$  thalassemia (301,2g/l) với  $p < 0,001$ .

**Bảng 4: So sánh MCV, MCH, MCHC giữa 2 nhóm  $(-\alpha/-\alpha)$  và  $(-/-\alpha)$  thalassemia**

Chỉ số	$(-\alpha/-\alpha)$ thalassemia n=215	$(-/-\alpha)$ thalassemia n=476	p
MCV	76 ± 4,6	69,4 ± 4,2	<0,001
MCH	22,7 ± 1,2	20,9 ± 1,3	<0,001
MCHC	299,3 ± 11,4	302,1 ± 12	<0,005

MCV của nhóm  $(-\alpha/-\alpha)$  thalassemia trung bình là 76fl cao hơn  $(-/-\alpha)$  thalassemia (69,4fl) với  $p < 0,001$ . Chỉ số có AUC 0,869 với điểm cắt là MCV= 72,15 fl, độ nhạy 82,3%, độ đặc hiệu 78,4%.

MCH của nhóm  $(-\alpha/-\alpha)$  thalassemia trung bình là 22,7pg cao hơn  $(-/-\alpha)$  thalassemia

(20,9pg) với  $p < 0,001$ . Chỉ số có AUC 0,865 với điểm cắt là MCH= 21,85pg, độ nhạy 75,8%, độ đặc hiệu 81,5%.

MCHC của nhóm  $(-\alpha/-\alpha)$  thalassemia trung bình là 299,3g/l thấp hơn  $(-/-\alpha)$  thalassemia (302,1g/l) với  $p < 0,005$ .

**Bảng 5: So sánh MCV, MCH, MCHC giữa 2 nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  và  $(-\alpha/-\alpha)$  thalassemia**

Chỉ số	$(-\alpha/\alpha)$ thalassemia n=1172	$(-\alpha/-\alpha)$ thalassemia n=215	p
MCV	82,9 ± 4,2	76 ± 4,6	<0,001
MCH	25,9 ± 1,4	22,7 ± 1,2	<0,001
MCHC	312,3 ± 12,1	299,3 ± 11,4	<0,001

MCV của nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia trung bình là 82,9fl cao hơn  $(-\alpha/-\alpha)$  thalassemia (76fl) với  $p < 0,001$ . Chỉ số có AUC 0,874 với điểm cắt là MCV=78,45fl, độ nhạy 88,4%, độ đặc hiệu 75,3%.

MCH của nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia trung bình là 25,9pg cao hơn  $(-\alpha/-\alpha)$  thalassemia (22,7) với  $p < 0,001$ . Chỉ số có AUC 0,944 với điểm cắt là MCH=23,95pg, độ nhạy 91,6%, độ đặc hiệu 85,6 %.

MCHC của nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia

trung bình là 312,3g/l cao hơn  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia (299,3 g/l) với  $p < 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Tương tự các nghiên cứu khác, nhóm  $(-\alpha/\alpha)$  thalassemia chiếm tỷ lệ cao nhất trong  $\alpha$  thalassemia thể nhẹ hoặc người mang gen (62,9%) [6], [7], [8]. Đột biến  $-\alpha^{3.7}\alpha$  chiếm tỷ lệ cao nhất 37,6%, sau đó là  $- \alpha^{SEA}$  (24,9%), tương tự các ghi nhận ở Malaysia, Đài loan [5], [9].

Với nhóm ( $- \alpha / \alpha \alpha$ ) thalassemia, giá trị MCV trung bình là 82,9fl cao hơn các nghiên cứu tại Malaysia, Tây Ban Nha, Iran [5], [7], [8]. Xét cụ thể các giá trị MCV cho thấy, MCV từ 80-85fl chiếm 32,7%, MCV >85fl chiếm 19,1%, điều này có nghĩa là nhiều trường hợp hồng cầu không nhỏ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có kết quả điện di huyết sắc tố bình thường nên sàng lọc thalassemia với ngưỡng 80fl có thể bỏ sót 51,8% trường hợp người mang gen  $\alpha$  thalassemia. Giá trị MCH trung bình là 25,9 pg cao hơn các nghiên cứu tại Malaysia, Iran, Tây Ban Nha [5],[7], [8], [10]. Trong đó, các giá trị  $MCH \geq 27$ pg chiếm 23,1%. Vì vậy, việc lựa chọn ngưỡng sàng lọc thalassemia với  $MCH < 27$ pg cũng sẽ bỏ sót 23,1% trường hợp mang gen [5]. Giá trị MCHC trung bình là 312,3 g/l thấp hơn ngưỡng bình thường và thấp hơn các nghiên cứu khác [5], [7], [8], [10]. Sử dụng ROC (Receiver Operating Characteristic), ngưỡng MCV, MCH có giá trị cao trong phân biệt giữa các nhóm. Cụ thể: ngưỡng MCV 77,45fl, MCH 23,65pg có khả năng phân biệt cao giữa ( $- \alpha / \alpha \alpha$ ) thalassemia và nhóm ( $- \alpha / - \alpha$ ) & ( $- - / \alpha \alpha$ ) thalassemia với độ nhạy 91,6% & 93,6%, độ đặc hiệu 88,9% & 92,6%. MCV 78,45fl và MCH 23,95 có khả năng phân biệt cao giữa nhóm ( $- \alpha / \alpha \alpha$ ) thalassemia và ( $- \alpha / - \alpha$ ) thalassemia với độ nhạy 88,4% & 91,6%, độ đặc hiệu 75,3% và 85,6%.

Với 476 trường hợp ( $- - / \alpha \alpha$ ) thalassemia, nghiên cứu gặp chủ yếu đột biến  $- -^{SEA}$ . Tỷ lệ đột biến cao này đã được báo cáo ở các quốc gia đông bắc Thái Lan, Lào và Campuchia, cộng đồng người Hoa [11]. Các ( $- - / \alpha \alpha$ ) thalassemia có 33% có thiếu máu nhẹ, nhưng điện di huyết sắc tố đều bình thường nên dễ bỏ sót. Xác định trường hợp có ( $- - / \alpha \alpha$ ) thalassemia có tầm quan trọng

lớn, bởi sự kết hợp giữa bố hoặc mẹ có ( $- - / \alpha \alpha$ ) thalassemia và  $\alpha$ -thalassemia người mang gen sẽ sinh ra trẻ mắc bệnh HbH hoặc bệnh Hb Bart. Tư vấn di truyền trong trường hợp này rất cần thiết. Nhóm ( $- - / \alpha \alpha$ ) thalassemia có MCV trung bình 69,4fl, MCH trung bình 20,9pg, thấp hơn có ý nghĩa thống kê với 2 nhóm còn lại. So với nhóm ( $- \alpha / - \alpha$ ) thalassemia, ngưỡng MCV 72,15fl và MCH 21,85 pg có khả năng phân loại với độ nhạy 82,3% & 75,8% và độ đặc hiệu 78,4% & 81,5%.

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều trên 14 tuổi. Vì vậy, sự thay đổi MCV, MCH theo tuổi được loại trừ. Dựa trên MCV, MCH có thể định hướng số lượng gen  $\alpha$  thalassemia bị đột biến, thậm chí là kiểu đột biến ( $- \alpha / - \alpha$ ) hay ( $- - / \alpha \alpha$ ). Trong đó, MCH có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Giá trị MCH ổn định hơn so với MCV, nhất là liên quan thời gian lưu trữ máu. Vì thế, một số tác giả sử dụng MCH là công cụ duy nhất trong sàng lọc thalassemia [12]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, MCH là công cụ sàng lọc tốt hơn MCV. Tuy nhiên, nếu sử dụng ngưỡng  $MCH < 27$ pg cũng sẽ bỏ sót 275 trường hợp chiếm 14,8%, hoặc ngưỡng  $MCH < 28$ pg cũng bỏ sót 8 trường hợp, chiếm 0,4%. Hơn nữa, nghiên cứu chỉ giới hạn trên nhóm đột biến hay gặp tại Việt Nam gồm: SEA, 3.7, THAI, 4.2, FIL, HbCS, HbQs, C2del. Vì vậy, gợi ý tốt nhất với bác sỹ lâm sàng là nên phối hợp cả 2 chỉ số MCH < 28pg hoặc MCV < 85fl.

## V. KẾT LUẬN

Người mang gen và alpha thalassemia thể nhẹ rất phổ biến trong cộng đồng. Trong điều kiện chuẩn đoán tại Việt Nam, tỷ lệ không chuẩn đoán được rất cao bởi người bệnh không có triệu chứng lâm sàng và kết quả

điện di huyết sắc tố bình thường. Qua phân tích 3288 người mang gen và alpha thalassaemia thể nhẹ dương tính với các đột biến hay gặp tại Việt Nam, chúng tôi nhận thấy phối hợp MCV < 85fl hoặc MCH < 28pg là công cụ sàng lọc ban đầu hiệu quả. Ngưỡng MCV 77,45fl, MCH 23,65pg có khả năng phân biệt người mang gen và alpha thalassaemia thể nhẹ với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Ngưỡng MCV 72,15fl và/hoặc MCH 21,85pg có khả năng gợi ý (-  $\alpha\alpha$ ) thalassaemia.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Suthat Fucharoen**, Pranee Winichagoon, Hemoglobinopathies in Southeast Asia, Indian J Med Res 134, October 2011, pp 498-506.
- D.J. Weatherall, J.B. Clegg**, Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem, Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79.
- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V**, Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia, 3<sup>rd</sup> edition, 2014.
- Goonapa Fucharoen**, Kanokwan Sanchaisuriya, Nattaya Sae-ung, A simplified screening strategy for thalassaemia and haemoglobin E in rural communities in southeast Asia, Bulletin of the world health organization, May 2004, 364-372.
- Rahimah Ahmad, Mohamed Saleem, Nisha Sabrina Aloysious**, Distribution of Alpha Thalassaemia Gene Variants in Diverse Ethnic Populations in Malaysia: Data from the Institute for Medical Research, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14(9), 18599-18614.
- X M Xu, Y Q Zhou, G X Luo, C Liao**, The prevalence and spectrum of  $\alpha$  and  $\beta$  thalassaemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening, J Clin Pathol 2004;57:517-522.
- Haleh Akhavan-Niaki**, Reza Youssefi Kamangari, Ali Banihashemi, Hematologic Features of Alpha Thalassaemia Carriers, Int J Mo1 Cell Med summer 2012; Vol 1 No3, 163-167.
- Anavillegas, Ameliaporres**, Jesussasanchez, Red blood cell phenotypes in  $\alpha$ -thalassemias in the Spanish population, Haematologica 1998; 83:99-103.
- Tyen-Po Chen, a Ta-Chih Liu, a Chao-Sung Chang**, PCR-Based Analysis of  $\alpha$ -Thalassaemia in Southern Taiwan, International Journal of Hematology April 2002, Volume 75, Issue 3, pp 277-280
- Diego Velasco-Rodríguez**, Carlos Blas, Juan-Manuel Alonso-Domínguez, Cut-off Values of Hematologic Parameters to Predict the Number of Alpha Genes Deleted in Subjects with Deletional Alpha Thalassaemia, Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2707.
- Wittaya Jomoui, Goonapa Fucharoen, Kanokwan Sanchaisuriya**, Genetic origin of  $\alpha^0$ -thalassaemia (SEA deletion) in Southeast Asian populations and application to accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis syndrome, J Hum Genet. 2017 Aug; 62(8): 747-754.
- Kate Ryan, Barbara J. Bain, David Worthington**, Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis, British Journal of Haematology 2010, 149, 35-49.

## NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HUYẾT SẮC TỐ Ở CỘNG ĐỒNG NGƯỜI CÓ HỒNG CẦU NHỎ SINH SỐNG TẠI TỈNH SƠN LA

Lê Xuân Hải<sup>1</sup>, Trần Thị Ngọc Anh<sup>1</sup>, Vũ Đức Lương<sup>1</sup>,  
Nguyễn Ngọc Thủy<sup>1</sup>, Hoàng Chí Cường<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đặc điểm thành phần huyết sắc tố ở cộng đồng người có hồng cầu nhỏ sinh sống tại tỉnh Sơn La. Bước đầu nghiên cứu giá trị của điện di huyết sắc tố trong chẩn đoán thể bệnh thalassemia.

**Đối tượng nghiên cứu:** 639 mẫu hồng cầu nhỏ thu thập được tại tỉnh Sơn La trong đề tài “Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh Thalassemia tại Việt Nam năm 2017”.

**Kết quả:** Qua phân tích 639 người có hồng cầu nhỏ tại tỉnh Sơn La phát hiện được 63,5% số mẫu có bất thường huyết sắc tố. Trong đó 41,5% có HbE, 12,1% là beta thalassemia, nhóm có HbA2 giảm chiếm 9,7%, 1,1% có kiểu hình alpha thalassemia và huyết sắc tố hiếm gặp chiếm 1%. 96% kiểu hình Beta thalassemia trên điện di huyết sắc tố xác định có đột biến trên gen beta globin. 100% kiểu hình HbE, alpha thalassemia (HbH) trên điện di huyết sắc tố đều xác định được đột biến gen phù hợp. **Kết luận:** Phương pháp phân tích thành huyết sắc tố là phương pháp sàng lọc hiệu quả các kiểu hình beta thalassemia, HbE và HbH. Với kiểu hình HbA2 giảm và kiểu hình huyết sắc tố bình thường nên làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen alpha thalassemia.

### SUMMARY

#### STUDY ON THE COMPONENT OF HEMOGLOBIN IN COMMUNITY OF PEOPLE WITH SMALL RED BLOOD CELLS LIVING IN SON LA PROVINCE

**Objective:** Study on the characteristics of hemoglobin composition in the community of small red blood cells living in Son La province.

**Object of study:** 639 small red blood cells sample which was collected in Son La province in the project "Research on the epidemiological characteristics of the thalassemia gene in Vietnam in 2017"

**Results:** Through the analysis of 639 people with small red blood cells in Son La province, 63.5% of the samples had an abnormal hemoglobin. Of which 41.5% had HbE, 12.1% was beta thalassemia, the group had decreased HbA2 accounting for 9.7%, 1.1% had alpha thalassemia and rare hemoglobin had 1%. Hemoglobin analysis method is an effective method of screening beta thalassemia, HbE and HbH. The groups with decreased HbA2 phenotype and normal hemoglobin phenotype should run the test to check if there are mutation in alpha thalassemia genes.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (còn gọi là bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu tan máu di truyền, mỗi thể bệnh là do bất thường tổng hợp một loại chuỗi globin. Có hai nhóm bệnh chính là Alpha ( $\alpha$ ) thalassemia và Beta ( $\beta$ ) thalassemia.

<sup>1</sup>*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*  
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Anh  
Email: ngocanh611@gmail.com  
Ngày nhận bài: 01/4/2021  
Ngày phản biện khoa học: 01/4/2021  
Ngày duyệt bài: 17/4/2021

Trên toàn cầu, có 80 đến 90 triệu người mang gen bệnh thalassemia (chiếm gần 1,5% dân số toàn thế giới), trong đó riêng khu vực Đông Nam Á chiếm khoảng 50% (tỷ lệ người mang gen thalassemia tại Đông Nam Á khoảng 7,6%).

Theo ước tính, nước ta có khoảng 10% dân số mang gen bệnh (trên 10 triệu người), người bị bệnh và mang gen bệnh có ở tất cả các tỉnh/thành phố, kể cả đô thị, ở tất cả các dân tộc. Ước tính mỗi năm có khoảng 2.000 trẻ sinh ra bị bệnh này. Đây là nguồn tiếp tục làm tăng số bệnh nhân mới, ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng dân số, gánh nặng về y tế và kinh tế đối với đất nước.

Việc chẩn đoán bệnh thalassemia trải qua nhiều bước từ sàng lọc ban đầu bằng các chỉ số MCV, MCH và sức bèn hồng cầu, DCIP đến xét nghiệm sâu hơn là điện di huyết sắc tố và xét nghiệm mức độ phân tử. Hiện nay, các kỹ thuật xét nghiệm ở mức độ phân tử có thể xác định chính xác tổn thương gen trong Thalassemia, song mới chỉ thực hiện được ở một số labo tuyến trung ương do có độ phức tạp và chi phí rất cao. Trong khi đó, xét nghiệm điện di huyết sắc tố dễ thực hiện và đạt hiệu quả cao trong việc sàng lọc thalassemia nên được sử dụng khá phổ biến.

Nghiên cứu về huyết sắc tố ở Việt nam được quan tâm từ khá sớm. Tuy nhiên các nghiên cứu có số liệu nhỏ lẻ, chưa toàn diện. Chính vì vậy, Viện Huyết học và Truyền máu TW đã tiến hành đề tài “Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh Thalassemia tại Việt Nam năm 2017” nhằm thống kê số liệu đầy đủ nhất về tỷ lệ người mang gen bệnh Thalassemia trong quần thể các dân tộc Việt Nam. Trích từ đề tài này, chúng tôi thực hiện

ngẫu nhiên đề tài “Nghiên cứu thành phần huyết sắc tố ở cộng đồng người có hồng cầu nhỏ sinh sống tại tỉnh Sơn La”.

#### **Mục tiêu nghiên cứu:**

- Nghiên cứu đặc điểm thành phần huyết sắc tố ở cộng đồng người có hồng cầu nhỏ sinh sống tại tỉnh Sơn La

- Bước đầu nghiên cứu giá trị của điện di huyết sắc tố trong chẩn đoán thể bệnh thalassemia.

## **II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Tất cả mẫu thu thập được tại tỉnh Sơn La trong đề tài “Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh Thalassemia tại Việt Nam năm 2017” có hồng cầu nhỏ.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** 639 mẫu hồng cầu nhỏ (MCV<85fl và hoặc MCH<28pg)

- **Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017 (12 tháng).

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.2.1. Kỹ thuật thực hiện**

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu: Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông EDTA, xét nghiệm bằng nguyên lý laser.

- Xét nghiệm sắt và ferritin: Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống không chống đông. Xét nghiệm sắt bằng kỹ thuật so màu đo quang, ferritin bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang.

- Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố: Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông EDTA, xét nghiệm bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

- Xác định đột biến gen: Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống chống đông EDTA. Xét nghiệm bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR...

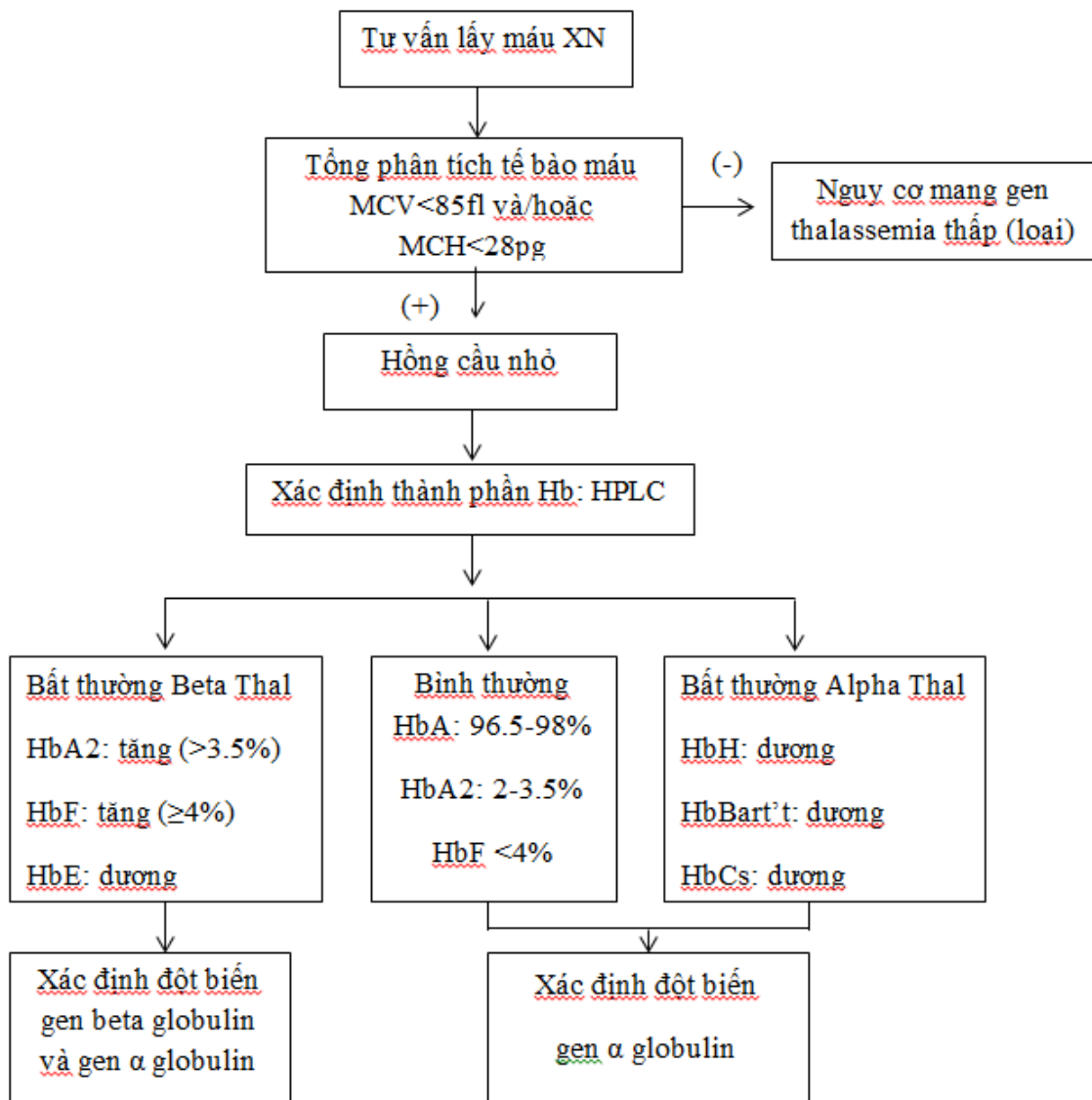
**2.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán**

- ❖ Chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi [2]:
  - Thể tích trung bình hồng cầu (MCV): hồng cầu nhỏ khi  $MCV < 85$  fl
  - Huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH): hồng cầu nhược sắc khi  $MCH < 28$  pg.

❖ Chỉ số xét nghiệm thành phần huyết sắc tố [2]:

Các thành phần huyết sắc tố được xác định dựa vào thời gian trễ liên quan (RRT) và cảnh báo của máy Ultra<sup>2</sup> in ra so sánh với thư viện hình ảnh chuẩn để nhận định.

**SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**



- Giá trị bình thường của từng loại huyết sắc tố [4]:

Huyết sắc tố	HbA1	HbA2	HbF	HbE	HbH	HbBart's	Khác
Giá trị bình thường	96,5%-98,5%	2%-3,5%	<4%	0%	0%	0%	0%

Tỷ lệ % của HbA1, HbA2, HbF, HbE, HbH, Hb Bart, Hb Cs, và các Hb bất thường khác (nếu có).

- Beta thalassemia [8]:

• HbA1+ HbA2 tăng: HbA1+ HbA2 >3,5%

• HbA1+ HbA2+ HbF tăng: HbA1+ HbA2+ HbF ≥4%

• HbA1+ HbA2 tăng + HbF tăng: HbA1+ HbA2 >3,5% và HbF ≥4%

- HbA1+HbE: HbA1+HbE >0%

- Alpha thalassemia [8]:

• HbA1+HbH: HbA1+HbH >0%

- HbA1+HbA2 giảm: HbA1+HbA2 <2%  
- Huyết sắc tố bất thường khác: khi có bất cứ huyết sắc tố bất thường nào khác ngoài các loại trên như: Hb Hekinan, Hb Tak...

❖ Chỉ số xét nghiệm Sinh học phân tử: Sàng lọc đầy đủ các đột biến trong panel gồm:

- Gen alpha globin: SEA, THAI, FIL, 3.7, 4.2, HbQS, HbCS.

- Gen beta globin: cd95, cd41/42, cd17, IVS1.5, IVS1.1, IVS2-654, cd71/72, -28.

- HbE: cd26

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung

**Bảng 1: Tỷ lệ huyết sắc tố theo giới**

Huyết sắc tố	Nam		Nữ		p
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Bình thường	98	15,3%	124	19,4%	p=0,605
Bất thường	193	30,2%	224	35,1%	
Tổng	291	45,5%	348	54,5%	

**Nhận xét:** Với 639 mẫu có hồng cầu nhỏ được thu thập tại tỉnh Sơn La, có 291 nam (chiếm 45,5%), trong đó mẫu có thành phần huyết sắc tố bình thường là 98 mẫu (chiếm 15,3%) và mẫu có thành phần huyết sắc tố bất thường là 193 (30,2%). Số mẫu là nữ giới là 348 (chiếm 54,5%), trong đó mẫu có thành phần huyết sắc tố bình thường là 124 mẫu (chiếm 19,4%) và mẫu có thành phần huyết sắc tố bất thường là 224 (30,2%).  $p > 0,05$  sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

#### 3.2. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố

**Bảng 2: Đặc điểm kiểu hình huyết sắc tố ở cộng đồng người tỉnh Sơn La**

	Kiểu hình huyết sắc tố	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường	HbA1+HbA2	222	34,7%
Beta thalassemia	HbA1+HbA2 tăng	74	12,1%
	HbA1+HbA2+HbF tăng	2	

	HbA1+HbA2 tăng+HbF tăng	1	
HbE	HbA1+HbE	265	41,5%
Alpha thalassemia	HbA1+HbH	7	1,1%
HbA2 giảm	HbA1+HbA2 giảm	62	9,7%
Huyết sắc tố hiếm gặp	HbTak	1	0,9%
	HbHekinan	4	
	HbWestmead	1	
<b>Tổng</b>		<b>639</b>	<b>100%</b>

**Nhận xét:** Qua bảng 2 nhận thấy trong 639 mẫu có nguy cơ mang gen bệnh, có 222 mẫu (chiếm 34,7%) có kiểu hình huyết sắc tố bình thường. Mẫu mang HbE chiếm tỷ lệ cao nhất với 265 mẫu (chiếm 41,5%). Tiếp đến, tỷ lệ mẫu có kiểu hình beta thalassemia là 77 mẫu (chiếm 12,1%). Trong đó, mẫu có kiểu hình (HbA1+HbA2 tăng) là chủ yếu, với 74 mẫu (chiếm 11,6%). Mẫu có kiểu hình alpha thalassemia là 7 mẫu (chiếm 1,1 %). Ngoài ra, ta còn nhận thấy một nhóm có kiểu hình huyết sắc tố (HbA1+HbA2 giảm) là 62 mẫu (chiếm 9,7%). Số mẫu phát hiện ra huyết sắc tố hiếm gặp như HbTak, HbHekinan, HbWestmead chiếm tỷ lệ nhỏ 1%.

### 3.3 . Mối liên quan giữa kiểu hình huyết sắc tố và phát hiện đột biến gen thalassemia

**Bảng 3: Tỷ lệ phát hiện các đột biến gen thalassemia**

	Kiểu hình huyết sắc tố	Số lượng	Đột biến gen			Tỷ lệ phát hiện gen
			Alpha	Beta	Alpha và Beta	
Bình thường	HbA1+HbA2	222	95	0	0	95 (42,8%)
Beta thalassemia	HbA1+HbA2 tăng	77	1	63	11	75 (97,4%)
	HbA1+HbA2+HbF tăng					
	HbA1+HbA2 tăng+HbF tăng					
HbE	HbA1+HbE	249		249		249 (100%)
HbE+Beta thalassemia	HbA1+HbE+ Beta thalassemia	16		16		16 (100%)
Alpha thalassemia	HbA1+HbH	7	7	0	0	7 (100%)
HbA2 giảm	HbA1+HbA2 giảm	62	52	0	0	52 (83,9%)
Huyết sắc tố hiếm gặp	HbTak	1	0	0	0	2 (33,3%)
	HbHekinan	4	1	0	0	
	HbWestmead	1	1	0	0	



**Nhận xét:** Ở nhóm beta thalassemia, với 77 mẫu có bất thường huyết sắc tố, phát hiện 74 mẫu có đột biến gen beta thalassemia (chiếm 96,1%), 1 mẫu có đột biến gen alpha thalassemia (chiếm 1,3%).

Tất cả các trường hợp phát hiện HbE đều có đột biến codon 26. Điều này cho thấy độ nhạy của phương pháp điện di huyết sắc tố đạt 100% đối với HbE.

Ở nhóm alpha thalassemia, với 7 mẫu có HbH đều phát hiện đột biến gen alpha (đạt 100%). Với 6 mẫu ở nhóm huyết sắc tố hiếm ta phát hiện được 2 mẫu có đột biến gen.

Còn với kiểu hình (HbA1+HbA2 giảm) điện di phát hiện được 62 trường hợp, nhưng có tới 52 trường hợp có tổn thương về gen alpha thalassemia (chiếm 83,9%).

Với 222 mẫu trong nhóm mang kiểu hình huyết sắc tố bình thường thì xét nghiệm gen lại phát hiện ra 95 mẫu có tổn thương về gen (chiếm 42,8%).

### 3.4. Một số đặc điểm ở nhóm huyết sắc tố HbE

**Bảng 4: Mối liên quan giữa tỷ lệ HbE với đột biến gen thalassemia**

Kết quả sinh học phân tử	HbE (%)
Đồng hợp codon 26 (n=51)	88,0 ± 1,67
Dị hợp codon 26 (n=198)	21,0 ± 3,58
Codon 26+Beta Thalassemia (n=16)	55,30 ± 5,21

**Nhận xét:** Qua bảng 5 thấy rằng, với nhóm phát hiện gen đồng hợp tử codon 26 có giá trị HbE cao, dao động khoảng 88,0 % ± 1,67.

Với nhóm phát hiện dị hợp tử codon 26 thì giá trị HbE thấp là 21,0% ± 3,58.

Đối với nhóm có codon 26 kết hợp đột biến gen beta tỷ lệ % HbE vào khoảng trung bình 55,30% ± 5.21.

## IV. BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm thành phần huyết sắc tố

Với 639 mẫu có hồng cầu nhỏ được thu thập tại tỉnh Sơn La, có 291 nam (chiếm 45.5%), nữ giới là 348 (chiếm 54.5%),  $p > 0,05$  sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Với phương pháp phân tích kiểu hình huyết sắc tố chúng tôi phát hiện được 63,5% số mẫu có bất thường huyết sắc tố. Trong đó 41,5% có HbE, 12,1% là beta thalassemia, 1,1% có kiểu hình alpha thalassemia, huyết sắc tố hiếm gặp chiếm 1% và nhóm có kiểu hình (A1+A2 giảm) chiếm 9,7%. Số lượng người hồng cầu nhỏ tại tỉnh Sơn La có biểu hiện bất thường huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn rất nhiều so với kết quả nghiên cứu trên địa bàn tỉnh Tuyên Quang của Đỗ Thị Thu Giang và cộng sự [6]. Điều này có thể được lý giải do các dân tộc của 2 nhóm đối tượng khác nhau hoặc cũng có thể các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là cộng đồng người có hồng cầu nhỏ (đối tượng có nguy cơ mang gen cao).

### 2. Mối liên quan giữa thành phần huyết sắc tố và phát hiện đột biến gen globin

Việc sử dụng các đặc điểm MCV, MCH, điện di huyết sắc tố để sàng lọc ban đầu, thu hẹp các đối tượng cần được làm gen là mô hình mà nhiều nước đã thực hiện một cách hiệu quả.

Trong nghiên cứu này, ở nhóm beta thalassemia với 77 mẫu có bất thường huyết sắc tố, có tới 74 mẫu có đột biến gen beta thalassemia (chiếm 96,1%). Điều này cho thấy điện di huyết sắc tố là phương pháp sàng lọc hiệu quả. 3 trường hợp còn lại không phát hiện ra đột biến gen có thể là do đột biến của bệnh nhân này không nằm trong đoạn gen được lựa chọn để phát hiện đột biến beta thalassemia hoặc gen tổng hợp chuỗi beta không bị đột biến nhưng gen điều khiển hoạt động của gen tổng hợp chuỗi beta bị đột biến, dẫn đến sự tổng hợp bất thường chuỗi beta [7]. Ở nhóm alpha thalassemia, với kiểu hình HbA1+HbH có 7 mẫu và tất cả đều mang đột biến alpha (đạt 100%).

Tất cả các trường hợp phát hiện HbE đều có đột biến codon 26. Điều này cho thấy độ nhạy của phương pháp điện di huyết sắc tố đạt 100% đối với HbE.

Ở nhóm huyết sắc tố hiếm gặp phát hiện được 6 mẫu, trong đó 1 mẫu HbTak thuộc đột biến gen beta globin, 4 mẫu HbHekinan và 1 mẫu HbWestmead thuộc đột biến điểm gen alpha globin. Trong 5 trường hợp đột biến gen alpha globin có 2 trường hợp mang đột biến SEA và 3 trường hợp còn lại không phát hiện đột biến. Như vậy, ngoài các đột biến đã được phát hiện có thể các mẫu này còn có thêm các đột biến hiếm gặp nữa.

Với 62 mẫu kiểu hình HbA2 giảm tỷ lệ có tới 52 mẫu (chiếm 83,9%) có đột biến gen alpha. Như vậy, đây có thể là một chỉ điểm gợi ý bệnh nhân mang gen alpha thalassemia. 10 mẫu còn lại có thể do thiếu máu thiếu sắt hoặc do kỹ thuật PCR không phát hiện được hết.

Trong 222 mẫu không thấy kiểu hình huyết sắc tố bất thường thì xét nghiệm gen lại phát hiện ra 95 mẫu có tổn thương về gen alpha (chiếm 42,8%).

Qua đây nhóm nghiên cứu cũng đưa ra một số khuyến cáo trong việc chỉ định xét nghiệm chẩn đoán thalassemia: với những trường hợp phân tích thành phần huyết sắc tố có kiểu hình beta thalassemia hoặc (HbA1+HbH) độ tương thích giữa 2 phương pháp là rất cao. Còn với những trường hợp có tổng phân tích tế bào máu  $MCV < 85fL$  và/hoặc  $MCH < 28 pg$ , làm xét nghiệm phân tích kiểu hình huyết sắc tố bình thường và tỷ lệ HbA2 giảm thì nên làm gen alpha thalassemia để có chẩn đoán chính xác nhất. Điều này hoàn toàn phù hợp với các tài liệu đã được công bố của Bain BJ.(2010) [3] hay hướng dẫn sử dụng máy HPLC về tính ưu việt của phương pháp này trong việc phân tích kiểu hình beta thalassemia [4]. Đây còn là một xét nghiệm cần thiết, tiết kiệm nhiều chi phí và có giá thành rẻ hơn rất nhiều so với xét nghiệm xác định đột biến gen. Nhưng khả năng phát hiện alpha thalassemia của phương pháp này còn hạn chế.

### 3. Một số đặc điểm ở nhóm huyết sắc tố HbE

Hemoglobin E (HbE) là một biến thể hemoglobin rất phổ biến trên nhiều quốc gia châu Á. Nó là đột biến điểm codon 26 trên gen beta làm acid glutamic bị thay thế bằng lysine. Một người có thể có đột biến này trong cả hai gen beta của họ được gọi là đồng hợp tử codon 26 và thường không có triệu chứng của bệnh thalassemia, ngoại trừ thiếu máu nhẹ và biến đổi chỉ số hồng cầu. Sự kết hợp của đột biến codon 26 với các đột

biến beta globin khác có thể dẫn đến những biểu hiện đa dạng trên lâm sàng. Chính vì vậy việc phát hiện đột biến Codon 26 (HbE) với một đột biến khác là rất cần thiết. Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả thấy rằng tất cả các trường hợp phát hiện có bất thường HbE đều có đột biến codon 26, thể hiện tính thống nhất cao giữa phương pháp điện di huyết sắc tố phát hiện HbE và phương pháp sinh học phân tử để phát hiện đột biến codon 26. Từ nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ HbE phản ánh gián tiếp đến kiểu đột biến gen của bệnh nhân cụ thể như sau: Với tỷ lệ HbE cao (khoảng  $88\% \pm 1,67$ ) có kiểu gen đồng hợp tử codon 26. Đối với nhóm có tỷ lệ HbE trung bình (khoảng  $55,3\% \pm 5,21$ ) phát hiện đột biến codon 26 kết hợp đột biến gen beta globin. Tỷ lệ HbE thấp (khoảng  $21,0\% \pm 3,58$ ) phát hiện dị hợp tử codon 26. Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với kết quả được công bố của Suthat Fucharoen and David J. Weatherall [5]. Nhiều tác giả đã khuyến cáo chỉ cần dựa vào thành phần huyết sắc tố có HbE là có thể khẳng định có đột biến Codon 26.

## V. KẾT LUẬN

- Qua phân tích 639 người có hồng cầu nhỏ tại tỉnh Sơn La phát hiện được 63,5% số mẫu có bất thường huyết sắc tố. Trong đó 41,5% có HbE, 12,1% là beta thalassemia, nhóm có HbA2 giảm chiếm 9,7%, 1,1% có kiểu hình alpha thalassemia và huyết sắc tố hiếm gặp chiếm 1%.

- Đối với kiểu hình beta thalassemia phương pháp điện di phát hiện đến 96%.

- Đối với kiểu hình HbE, alpha thalassemia bệnh HbH phương pháp điện di phát hiện 100%.

- Với kiểu hình HbA2 giảm và kiểu hình huyết sắc tố bình thường nên làm xét nghiệm xác định đột biến gen alpha globin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn (2006)**, “Bệnh về huyết sắc tố. Bài giảng huyết học truyền máu”, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 190 - 198.
2. **Bộ Y Tế, Viện Huyết học – Truyền máu TW (2019)**, “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học”, tr.238-249.
3. **Bain BJ (2010)** “Common hemoglobins of major importance” của Bain BJ.(2010). In: Bain BJ, Wild BJ, Stephens AD, Phelan LA, editors. Variant Hemoglobin: a Guide to Identification. 1 st ed. Blackwell Publishing Ltd, 41-44.
4. **Trinity Biotech (2011)**, “Ultra<sup>2</sup> with resolution software operator’s manual”.
5. **Suthat Fucharoen and David J. Weatherall (2012)**, “The Hemoglobin E Thalassemias”.
6. **Đỗ Thị Thu Giang và cs**, “Bước đầu nghiên cứu tần suất mang gen Thalassemia ở trẻ em người dân tộc thiểu số trên địa bàn tỉnh Tuyên Quang”, Tạp chí Y học Việt Nam tập 466, tr.517-524.
7. **Gregg L. Semenza và cs (1984)**, “The silent carrier allele:  $\beta$  thalassemia without a mutation in the  $\beta$ -globin gene or its immediate flanking regions”.
8. **John Old, Cornelis L., Harteveld Joanne, et al. (2012)**. Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume II (2012), Thalassemia International Federation, 2<sup>nd</sup> edition

## ĐÁNH GIÁ DNA MICROARRAY PHÁT HIỆN ĐỒNG THỜI 24 ĐỘT BIẾN $\alpha$ VÀ $\beta$ - THALASSEMIA PHỔ BIẾN TẠI VIỆT NAM

Bạch Quốc Khánh<sup>1</sup>, Dương Quốc Chính<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Tâm<sup>2\*</sup>,  
Nguyễn Văn Khiêm<sup>2</sup>, Vũ Thị Thơm<sup>2</sup>, Phạm Thu Hằng<sup>2</sup>,  
Phạm Thị Nhung<sup>2</sup>, Trần Duy Hưng<sup>2</sup>, Trịnh Thị Mỹ Uyên<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Hằng<sup>2</sup>, Huỳnh Nguyên Bửu Châu<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Phương pháp phát hiện đồng thời các đột biến gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia là cần thiết trong các chương trình ngăn ngừa và kiểm soát bệnh thalassemia.

**Phương pháp:** Chúng tôi đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu lâm sàng và khả năng ứng dụng của DNA microarray với tên thương mại “BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit” cho phép phát hiện đồng thời 24 đột biến gen  $\alpha$  và  $\beta$ - thalassemia phổ biến tại Việt Nam. Tổng 470 mẫu bệnh phẩm gDNA gồm 270 mẫu gDNA dương tính thalassemia đại diện cho 24 đột biến thalassemia khác nhau, 100 mẫu gDNA âm tính với thalassemia và 100 mẫu nghi ngờ mang gen đột biến gây bệnh thalassemia được xét nghiệm đồng thời bằng DNA microarray và các xét nghiệm khẳng định đang dùng tại Khoa Di truyền – Sinh học phân tử (Viện Huyết học Truyền máu Trung ương).

**Kết quả:** Tổng 465 mẫu bệnh phẩm gDNA (99%, 465/470) có kết quả trùng khớp giữa DNA microarray và xét nghiệm khẳng định, và sự khác biệt quan sát được ở 5 mẫu gDNA (3 mẫu âm

tính giả và 2 mẫu dương tính giả) chủ yếu liên quan đến các đột biến hiếm như -90, -88, CD8/9 và Int CD.

**Kết luận:** DNA microarray là một phương pháp nhanh, dễ sử dụng, chính xác và hiệu quả về mặt chi phí để xác định đồng thời các đột biến  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia phổ biến tại Việt Nam.

**Từ khóa:** DNA microarray, thalassemia, đột biến gen, alpha-globin, beta-globin

### SUMMARY

#### VALIDATION OF A DNA MICROARRAY FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF COMMON $\alpha$ AND $\beta$ -THALASSEMIA MUTATIONS IN VIETNAM

**Introduction:** A reliable method for the simultaneous detection of  $\alpha$  and  $\beta$ -thalassemia gene mutations is critical for prevention and control of thalassemia in Vietnam.

**Methods:** We determined clinical sensitivity and clinical specificity of a DNA microarray diagnostic kit with the commercial name “BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit”. The kit is capable of simultaneously detecting 24 common  $\alpha$  and  $\beta$ -thalassemia gene mutations in Vietnam. The study was performed on 470 samples, including 270 thalassemia positive samples, 100 thalassemia negative samples and 100 blind samples. The diagnostic results by the DNA microarray kit were compared with the results obtained from standardized methods that

<sup>1</sup>Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

<sup>2</sup>Công ty TNHH MTV Nhà máy công nghệ sinh học và thiết bị y tế (BIMEDTECH)

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Tâm  
Email: tam.nguyen@bimedtech.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

are currently used in Genetics and Molecular Biology Department (National Institute of Hematology and Blood Transfusion).

**Results:** The results for 465 samples (99%, 465/470) were completely concordant between the DNA microarray and standardized methods. Discrepancies were observed in 5 samples with 2 false positive results and 3 false negative results for rare mutations such as -90, -88, CD8/9 and Int CD.

**Conclusions:** DNA microarray is a rapid, easy to use, accurate and cost-effective method to simultaneously detect the most common  $\alpha$  and  $\beta$  thalassemia mutations in Vietnam. The sensitivity and specificity of this technique to detect rare mutations need to be improved before routine laboratory use.

**Key word:** DNA microarray, thalassemia, gene mutations, alpha-globin, beta-globin.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia và bệnh hemoglobin là các rối loạn di truyền do sự sản xuất các Hb bất thường về cấu trúc hoặc giảm sự tổng hợp của của các Hb bình thường về cấu trúc hình thành bệnh lý hồng cầu [1]. Alpha thalassemia, beta thalassemia và HbE phổ biến tại Việt Nam nhưng các biến thể phụ thuộc vào từng dân tộc [2]. Tỷ lệ mang gen Thalassemia và bệnh huyết sắc tố của một số dân tộc thiểu số ở miền núi phía Bắc (Việt Nam) là 24,1%. Tỷ lệ người mang gen alpha thalassemia, beta thalassemia và HbE lần lượt là 15,7%, 5,4% và 6,7%, phối hợp alpha thalassemia và beta thalassemia là 3,2%. Tỷ lệ mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố trong cộng đồng các dân tộc thiểu số miền núi phía Bắc là khá cao, tỷ lệ các kiểu đột biến có khác nhau giữa các dân tộc. 7 kiểu đột biến trên gen  $\alpha$ -globin, đột biến SEA chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,4%, đột biến  $\alpha^+$ -

thal gồm 3,7, 4,2 và HbCS chiếm tỷ lệ 35,2%, 10,9% và 6,4%. Có 8 đột biến trên gen  $\beta$ -globin, đột biến Cd17 chiếm 41,8%, đột biến Cd41/42 chiếm 32,3%, đột biến Cd71/72 chiếm 12,6%, đột biến -28 là 9,96% trong các đột biến  $\beta$ -thal [3]. Như vậy tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia tại Việt Nam là cao và khá đa dạng về kiểu đột biến, phối hợp.

Có 3 dạng thalassemia thể nặng gồm  $\alpha$ 0-thalassemia đồng hợp (hội chứng Hb Bart),  $\beta$ -thalassemia đồng hợp và  $\beta$ -thalassemia-HbE là mục tiêu chính của các chương trình ngăn ngừa và kiểm soát bệnh thalassemia [4]. Để sàng lọc và phát hiện nhanh một khu vực có dân số đông và hạn chế về nguồn lực thì phương pháp sàng lọc sơ bộ thường được sử dụng và các mẫu đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán về bệnh thalassemia gồm chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi (MCV < 85 fl và MCH < 28 pg) sẽ được lựa chọn và sàng lọc dương tính bằng việc xác định thành phần huyết sắc tố và phân tích DNA [5]. Những bước này yêu cầu một quy trình phức tạp và mất nhiều thời gian do đó việc phát triển một phương pháp mới cho phép xét nghiệm nhanh và đa mục tiêu là cần thiết. Công ty BIMEDTECH đã nghiên cứu và phát triển sản phẩm DNA microarray với tên thương mại “BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit” cho phép phát hiện đồng thời 24 đột biến  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia biến phổ biến tại Việt Nam. Mục đích chính của nghiên cứu là để đánh giá hiệu quả của DNA microarray này trong chẩn đoán các đột biến  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia phổ biến tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu bệnh phẩm DNA được sử dụng để đánh giá chất lượng của DNA microarray

“BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit” là các mẫu gDNA được thu nhận khi thực hiện Đề tài “*Nghiên cứu tần số phân bố các đa hình gen liên quan đến bệnh thalassemia ở người Việt Nam và thử nghiệm Biochip chẩn đoán bệnh thalassemia*” và lưu trữ tại Viện Huyết học - Truyền máu TW. Các mẫu gDNA này đã được khảo sát các đột biến gen liên quan đến bệnh Thalassemia bằng kỹ thuật multiplex ARMS-PCR, multiplex GAP-PCR, hoặc giải trình tự gen trên hệ thống Sanger/NGS.

## 2.2. Phương pháp xét nghiệm với DNA microarray

Việc xét nghiệm các mẫu gDNA được thực hiện theo hướng dẫn sử dụng của sản phẩm qua các bước: PCR vòng 1, PCR vòng 2, lai hóa và đọc kết quả.

PCR vòng 1 được thực hiện với 3 ống PCR mix gồm mix 1 (màu tím), mix 2 (màu vàng), mix 3 (màu xanh da trời), sử dụng khuôn là gDNA với chu trình nhiệt như sau: 95°C/3 phút; 30 chu kỳ gồm 94°C/45 giây, 60°C/45 giây và 72°C/30 giây; 72°C/5 phút; 4°C/∞.

PCR vòng 2 được thực hiện với 3 ống PCR mix gồm mix 5 (màu nâu), mix 6 (màu xanh lục), mix 7 (màu trắng), sử dụng khuôn là sản phẩm PCR vòng 1 với chu trình nhiệt như sau: 95°C/2 phút; 20 chu kỳ gồm 94°C/45 giây, 60°C/45 giây và 72°C/30 giây; 4°C/∞.

Lai hóa và đọc kết quả: Lam kính (DNA microarray) được lắp vào buồng lai để tạo thành các giếng lai, mỗi mẫu DNA sẽ được thực hiện trên 2 giếng lai, mỗi lam kính sẽ xét nghiệm đồng thời được 8 mẫu gDNA. Sản phẩm PCR vòng 2 sẽ được biến tính ở

95°C trong 3 phút và làm lạnh nhanh trong PCR rack chiller ít nhất 1 phút để duy trì trạng thái mạch đơn sẵn sàng cho lai hóa. Chuyển 20 µL sản phẩm PCR đã biến tính vào các giếng lai đã được bổ sung sẵn 60 µL đệm lai hóa HS. Tiến hành lai hóa trong 1 giờ ở 50°C, 250 rpm. Sau lai hóa, các giếng được rửa lần lượt bằng 150 µL dung dịch rửa WS-1 và WS-2 ở 50°C, 250 rpm trong 5 phút. Với mỗi dung dịch rửa sẽ được thực hiện lặp lại 2-3 lần. Sau đó, các giếng được tráng bằng 100 µL dung dịch tráng RS. Để hiển thị kết quả lai hóa, các giếng được nhuộm với dung dịch nhuộm gồm 100 µL dung dịch RS và 0.1 µL dung dịch DS ở nhiệt độ phòng 250 rpm trong 10 phút. Dung dịch nhuộm được loại bỏ và tráng bởi 100 µL dung dịch RS. Tháo lam kính ra khỏi buồng lai và rửa lần lượt với 5-7 mL dung dịch RS và 5-7 mL nước nuclease. Lam kính sau đó được làm khô bằng máy ly tâm lam kính trong 30 giây. Sử dụng máy BimedReader FL2 (thiết bị đọc kết quả chuyên dụng cho Bộ sinh phẩm) để đọc kết quả trên lam kính.

## 2.3. Phương pháp đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu lâm sàng của DNA microarray

Sử dụng 470 mẫu gDNA trong đó có 270 mẫu dương tính bao phủ 24 loại đột biến gây bệnh Thalassemia mà DNA microarray có khả năng phát hiện (gồm cả đột biến đơn, đột biến phối hợp, đột biến ở dạng dị hợp và dạng đồng hợp, với các đột biến phổ biến tối thiểu 10 mẫu gDNA/đột biến, với các đột biến hiếm thì tối thiểu 1-3 gDNA/đột biến), 100 mẫu âm tính với các đột biến gen gây bệnh Thalassemia và 100 mẫu nghi ngờ

mang gen bệnh (alpha/beta thalassemia). Các mẫu đảm bảo về nồng độ DNA từ 20 – 100 ng/ $\mu$ L và độ tinh sạch A260/A280=1,7-2,0. Các mẫu được xác định kiểu gen trước là âm tính hoặc dương tính (dương tính cụ thể đột biến nào) bằng các xét nghiệm khẳng định đang dùng tại Khoa Di truyền – Sinh học phân tử (Viện Huyết học Truyền máu Trung ương) sau đó tiến hành xét nghiệm với DNA microarray và ghi nhận lại kết quả.

### III. KẾT QUẢ

DNA microarray “BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit” có khả năng phát hiện 24 đột biến gen  $\alpha$  và  $\beta$  globin gây ra bệnh thalassemia bao gồm các đột biến điểm (Single Nucleotide Variation - SNV) và đột biến mất đoạn. Hai mươi tư đột biến bao gồm: 4 đột biến mất đoạn gen  $\alpha$ -globin gồm --SEA, --THAI,  $-\alpha 4.2$ ,  $-\alpha 3.7$ ); 5 đột biến điểm gen  $\alpha$ -globin gồm Init CD ATG>ACG, Init CD ATG>A-G (c.2delT), CD 142 TAA>CAA - Hb Constant Spring (Hb Cs),

CD 142 TAA>TAT – Hb Paksé, CD 125 (CTG>CCG) – Hb Quang Sze (Hb Qs); và 15 đột biến điểm gen  $\beta$ -globin gồm: -90 C>T, -88 C>T, -28 A>G, CD 8/9 +G, CD 17 AAG>TAG, CD 26 GAG>AAG (Hb E), IVS I-1 G>T, IVS I-5 G>C, CD 35 TAC>TAA, CD 41/42 -CTTT, CD 43 GAG>TAG, CD 71/72 +A, CD 95 +A, IVS II-654 C>T, CD 147 +TC (Hb Tak). Trong tổng số 270 mẫu gDNA dương tính thalassemia được chọn sẽ bao phủ 24 đột biến gen globin mà DNA microarray có khả năng phát hiện.

Trong 270 mẫu dương tính thì DNA microarray xác định được 265 mẫu dương tính trùng khớp với xét nghiệm khẳng định (98%) và có 2 mẫu dương tính phát hiện thêm đột biến khác nằm ngoài các đột biến được xác định bằng xét nghiệm khẳng định (Bảng 1). Do đó 2 mẫu này được xếp vào nhóm mẫu dương tính giả. Đồng thời có 3 mẫu âm tính giả không trả được đột biến đã được xác định bằng xét nghiệm khẳng định (phương pháp chuẩn) (Bảng 1).

**Bảng 1: Các mẫu trả kết quả sai lệch giữa DNA microarray và phương pháp xét nghiệm khẳng định (Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương)**

Mã mẫu	DNA microarray	Phương pháp xét nghiệm khẳng định	Kết luận
D20.965	CD17, Int CD	CD17	Dương tính giả
82733	CD95, HbCs, -90	CD95, Hb Cs	Dương tính giả
D19.2834	CD26	CD8/9, CD 26	Âm tính giả
D19.2836	CD26	CD8/9, CD 26	Âm tính giả
80941	Normal	-88	Âm tính giả

Trong 100 mẫu âm tính thì DNA microarray xác định được 100% mẫu là âm tính.

Trong 100 mẫu chưa xác định (mẫu mù) thì DNA microarray xác định được 78 mẫu dương tính và 22 mẫu âm tính. Kết quả này trùng khớp 100% với xét nghiệm khẳng định.

Như vậy, tổng số mẫu dương tính thật là 265+78=343 (TP). Tổng số mẫu âm tính thật là 100+22=122 (TN). Tổng số mẫu dương tính giả là 2 (FP) và âm tính giả là 3 (FN). Kết quả tổng hợp được thể hiện trong Bảng 2:

**Bảng 2: Kết quả xét nghiệm đánh giá độ đặc hiệu và độ nhạy (Bảng 2x2)**

Kết quả dùng DNA microarray	Kết quả xét nghiệm khẳng định		Tổng cộng
	Dương tính	Âm tính	
Dương tính (có đột biến gen globin)	343 (TP)	2 (FP)	345 (TP+FP)
Âm tính (không có đột biến gen globin)	3 (FN)	122 (TN)	125 (FN+TN)
<b>Tổng cộng</b>	346 (TP+FN)	124 (FP+TN)	470 (TP+FN+FP+TN)

**Ghi chú:** 2 mẫu được đánh giá là dương tính giả khi DNA microarray phát hiện thêm một/nhiều đột biến ngoài các đột biến có trong mẫu được xác định bằng xét nghiệm khẳng định.

Với TN=122; FP= 2 (Bảng 2) thì độ đặc hiệu của DNA microarray là 98%. Tính toán khoảng tin cậy 95% CI của độ đặc hiệu được trình bày trong bảng 3. Các phương pháp tính toán khác nhau này cho thấy độ đặc hiệu của DNA microarray trong khoảng từ 95%-100%.

**Bảng 3: Kết quả xét nghiệm độ đặc hiệu và 95% CI theo các phương pháp tính toán khác nhau**

Độ đặc hiệu	Phương pháp	CI 95%
98%	1. Simple asymptotic, không hiệu chỉnh liên tục   Wald	96%- 100%
98%	2. Simple asymptotic, hiệu chỉnh liên tục	95%- 100%
98%	3. Score method, không hiệu chỉnh liên tục   Wilson	95%- 99%
98%	4. Score method, hiệu chỉnh liên tục	94%- 99%
98%	5. Binomial-based, 'Exact'   Clopper-Pearson	95%- 99%

Với TP=343; FN= 3 (Bảng 2) thì độ nhạy của DNA microarray là 99%. Tính toán khoảng tin cậy 95% CI của độ nhạy được trình bày trong bảng 4. Các phương pháp tính toán khác nhau này cho thấy độ nhạy của DNA microarray trong khoảng từ 97%-100%.

**Bảng 4: Kết quả xét nghiệm độ nhạy và 95% CI theo các phương pháp tính toán khác nhau**

Độ nhạy	Phương pháp	CI 95%
100%	1. Simple asymptotic, không hiệu chỉnh liên tục   Wald	100%-100%
100%	2. Simple asymptotic, hiệu chỉnh liên tục	99%-100%
100%	3. Score method, không hiệu chỉnh liên tục   Wilson	97%-100%
100%	4. Score method, hiệu chỉnh liên tục	97%-99%
100%	5. Binomial-based, 'Exact'   Clopper-Pearson	97%-100%

Để đánh giá 2 phương pháp xét nghiệm có đồng nhất hoặc tương đồng hay không người ta thường sử dụng hệ số kappa. Hệ số kappa

thu được khi đánh giá sự tương đồng giữa DNA microarray và các phương pháp xét nghiệm khẳng định đang sử dụng tại Khoa di



truyền – Sinh học phân tử là  $kappa = 0.97$  và theo Altman (1991) thì độ tương đồng này là rất tốt. Như vậy DNA microarray là tương đương với các phương pháp đang được sử dụng tại Khoa Di truyền sinh học phân tử, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương để chẩn đoán các đột biến gây bệnh  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia. Ngoại trừ một vài khác biệt nhỏ trong phát hiện đột biến Intron CD ATG>ACG, -90 C>T, CD8/9, -88 thì không có sự khác biệt nào về kết quả xét nghiệm đột biến khác khi sử dụng sinh phẩm nghiên cứu khi so sánh với các phương pháp chuẩn hiện đang được sử dụng tại cơ sở nghiên cứu.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu lâm sàng, và khả năng ứng dụng của DNA microarray cho phép phát hiện đồng thời các kiểu gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia phổ biến tại Việt Nam. Kết quả phân tích kiểu gen bằng DNA microarray có độ tương đồng cao với các kết quả của các phương pháp tham chiếu chứng tỏ độ tin cậy và khả năng bao phủ toàn diện của DNA microarray. Dựa vào các dữ liệu đã công bố, DNA microarray bao phủ >96% các đột biến gen  $\alpha$  và  $\beta$ -globin gây ra bệnh thalassemia tại Việt Nam. DNA microarray đại diện cho một quy trình xét nghiệm đơn lẻ, nhanh và có giá trị so với các phương pháp chẩn đoán nhiều bước. Kỹ thuật này cũng yêu cầu một lượng DNA nhỏ (giới hạn phát hiện >20 ng/ $\mu$ L), có tầm quan trọng đặc biệt để sử dụng trong chẩn đoán trước sinh. Tuy nhiên, microarray được thiết kế để phát hiện các đột biến đã biết và không phát hiện được đột biến mới và các đột biến nằm ngoài thiết kế ban đầu.

Các phương pháp lai hóa ngược (reverse-hybridization strip assay, reverse dot-blot assay) và oligonucleotide microarray cho phép phân tích đồng thời  $\alpha$  và  $\beta$ -thalassemia đã được báo cáo trước đây. Tuy nhiên, không có phương pháp nào có khả năng phát hiện đồng thời các kiểu gen  $\alpha$  và  $\beta$ -thalassemia phổ biến tại Việt Nam. Do đó, trong nghiên cứu này, DNA microarray cho phép phát hiện đồng thời các kiểu gen  $\alpha$  và  $\beta$ -thalassemia phổ biến tại Việt Nam theo một quy trình đơn giản dựa vào các thiết bị sẵn có bao gồm máy PCR, bể ổn nhiệt và một máy chuyên dụng để phát hiện tín hiệu huỳnh quang một cách tự động.

#### V. KẾT LUẬN

Thông qua việc đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu lâm sàng tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương theo đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được phê duyệt theo quyết định số 3484/QĐ-BYT và theo chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Quốc gia. Quá trình đánh giá thu được kết quả rất khả quan với các chỉ tiêu độ chính xác cao  $\geq 95\%$ , độ nhạy chẩn đoán và độ đặc hiệu chẩn đoán tương ứng 99% và 98%, kết quả ghi nhận từ BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit có tính tương đồng cao với phương pháp chẩn đoán thường quy đang sử dụng tại Viện.

Hiệu năng của bộ sinh phẩm BIMEDCHIP® Thalassemia Detection Kit đã đạt các yêu cầu kiểm định của đơn vị độc lập là Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế và đã được cấp giấy chứng nhận kiểm nghiệm trang thiết bị y tế chẩn đoán in vitro số 01021/TTBYT-ĐK, cho thấy

DNA microarray là một phương pháp chẩn đoán đơn giản, nhanh, chính xác và hiệu quả về mặt chi phí để phát hiện đồng thời các kiểu gen  $\alpha$  và  $\beta$ -thalassemia phổ biến tại Việt Nam.

### LỜI CẢM ƠN

Công ty TNHH MTV Nhà máy Công nghệ sinh học và Thiết bị Y tế là tổ chức chủ trì đề tài theo quyết định số 4379/QĐ-BCT ngày 3/11/2016 của Bộ Công Thương. Dự án thuộc “Chương trình phát triển một số ngành công nghiệp công nghệ cao” của Bộ Công Thương theo hợp đồng số 01/2017/CNC/HDNCKH ngày 5/5/2017. Dự án được thực hiện với các mục tiêu chính như sau:

1. Làm chủ được công nghệ sản xuất chip sinh học trên nền DNA microarray.
2. Sản xuất được các bộ chip sinh học đạt tiêu chuẩn chất lượng của sinh phẩm

chẩn đoán *in vitro* - IVD (tham khảo tiêu chuẩn quốc tế).

3. Ứng dụng được các bộ chip sinh học là sản phẩm do dự án nghiên cứu sản xuất vào chẩn đoán bệnh trên lâm sàng.

Qua đây, chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương và dự án “Nghiên cứu sản xuất chip sinh học trên nền DNA microarray để chẩn đoán một số bệnh ở người” mã số 01/2017/CNC-HDKHCN đã tài trợ kinh phí cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này và đây cũng là kết quả thành công theo chủ trương phát triển ngành công nghệ cao phối hợp giữa các nhà khoa học với doanh nghiệp để tạo ra những sản phẩm đóng góp một phần nhỏ trong công cuộc chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng dân số người Việt Nam.



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Marengo-Rowe, A. J. (2007).** The thalassemias and related disorders. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 20(1), 27–31.
2. **Nguyen, H. N. (2015).** AB035. Thalassemia in Vietnam. *Annals of Translational Medicine*, 3(Suppl 2). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.AB035>
3. **Bạch, Q. K., Nguyễn, T. T. H., Dương, T. C., Ngô, H. M., Ngô, M. Q., Dương, Q. C., ... Nguyễn, A. T. (2019).** Khảo sát tình hình mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người ở miền núi phía Bắc Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 477, 241–250.
4. **Fucharoen, S., & Winichagoon, P. (1992).** Thalassemia in SouthEast Asia: problems and strategy for prevention and control. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 23(4), 647–655.
5. **Nguyễn, T. N., Nguyễn, T. H., Nguyễn, T. K. L., & Nguyễn, A. T. (2019).** Sơ bộ đánh giá kết quả khám lâm sàng và các xét nghiệm vòng một để sàng lọc bước đầu thalassemia trong cộng đồng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 477.

## KẾT QUẢ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH CHO THAI NHI CÓ NGUY CƠ BỊ BỆNH THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW TỪ 2018 ĐẾN 2020

Vũ Hải Toàn, Nguyễn Thị Thu Hà, Đặng Thị Vân Hồng,  
Trần Thị Vân, Dương Quốc Chính, Bạch Quốc Khánh(\*)

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Việt Nam thuộc vùng có nguy cơ cao mắc bệnh thalassemia, bệnh không điều trị khỏi hoàn toàn được nhưng có thể phòng bệnh một cách chủ động. Một trong những phương pháp phòng bệnh là chẩn đoán trước sinh bằng cách xét nghiệm tế bào ối (thông qua phương pháp chọc ối), Viện Huyết học truyền máu TW bắt đầu triển khai kỹ thuật chẩn đoán này từ năm 2014, số lượng thai phụ được chẩn đoán trước sinh tăng dần qua các năm. **Mục tiêu nghiên cứu:** “Đánh giá kết quả chẩn đoán trước sinh cho thai nhi có nguy cơ bị bệnh thalassemia tại Viện Huyết học truyền máu TW từ 2018 đến 2020”. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả cắt ngang trên đối tượng là 597 thai phụ có nguy cơ sinh con bị bệnh thalassemia. Chỉ số nghiên cứu gồm chẩn đoán thể bệnh thai nhi, tỷ lệ gia đình đã có con bị bệnh, kết quả chẩn đoán thai nhi. **Kết quả nghiên cứu:** Trong tổng số 597 thai phụ được chẩn đoán trước sinh, tỷ lệ chẩn đoán thể bệnh beta thalassemia là 59,3%, chẩn đoán alpha thalassemia là 40,7%. Tỷ lệ gia đình đã có con bị bệnh chiếm 42%. Có 164 thai nhi được chẩn đoán bị bệnh thalassemia chiếm tỷ lệ 27,5%. Trong số 144 cặp vợ chồng cùng mất đoạn 2 gen alpha globin, có 36 trường hợp (chiếm 25%) thai

nhi được chẩn đoán mất đoạn 2 gen đồng hợp tử gây Hb Bart's. **Kết luận:** Chẩn đoán trước sinh bằng chọc ối là một phương pháp hiệu quả để phòng không sinh ra trẻ bị bệnh thalassemia cho cặp vợ chồng cùng mang gen.

### SUMMARY

#### RESULTS OF PRENATAL DIAGNOSIS OF FETUSES AT RISK OF THALASSEMIA AT THE NIHBT FROM 2018 TO 2020

**Introduction:** Vietnam is in a high-risk area for thalassemia, which cannot be completely cured but can be proactively prevented. One of the preventive methods is prenatal diagnosis with amniocentesis, the National Institute of Hematology and Blood Transfusion has started implementing this diagnostic technique since 2014, the number of pregnant women diagnosed before giving birth has gradually increased over the years. **Objectives:** " Assessment of prenatal diagnosis of fetuses at risk of thalassemia at the National Institute of Hematology and Transfusion from 2018 to 2020". **Method:** Retrospective, cross-sectional description on the subject is 597 pregnant women at risk of giving birth with thalassemia disease. Research indexes include the form of disease diagnosing the fetus, the proportion of families with a sick child, and fetal diagnosis results. **Results:** Out of a total of 597 pregnant women diagnosed before giving birth, the diagnosis rate of beta thalassemia is 59.3%, alpha thalassemia diagnosis is 40.7%. 42% of families have sick children. There are 164 fetuses diagnosed with thalassemia,

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu TW  
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hải Toàn  
Email: vuhaitoan@gmail.com  
Ngày nhận bài: 08/4/2021  
Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021  
Ngày duyệt bài: 19/4/2021

accounting for 27.5%. Of 144 couples who lost the 2 alpha globin gene segment, 36 cases (25%) of the fetus were diagnosed with the loss of the 2 homozygous gene segment causing Hb Bart's. **Conclusion:** Prenatal prenatal diagnosis with amniocentesis is an effective method to prevent the birth of a child with thalassemia disease in couples carrying the same gene.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền phổ biến trên thế giới, bệnh gây ra do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp của một loại chuỗi globin dẫn đến thiếu máu, tan máu [1]. Theo số liệu thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [2],[3],[4],[5], ước tính có khoảng 7% dân số thế giới mang gen bệnh hemoglobin di truyền, ảnh hưởng tới 71% số nước trên thế giới, mỗi năm có khoảng 330.000 trẻ em sinh ra bị bệnh. Việt Nam thuộc vùng có nguy cơ cao mắc bệnh thalassemia, bệnh không điều trị khỏi hoàn toàn được nhưng có thể phòng bệnh một cách chủ động. Một trong những phương pháp phòng bệnh là chẩn đoán trước sinh bằng chọc ối, Viện Huyết học truyền máu TW bắt đầu triển khai kỹ thuật chẩn đoán này từ năm 2014, số lượng thai phụ được chẩn đoán trước sinh tăng dần qua các năm. Nhằm đánh giá kết quả chọc ối, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *“Đánh giá kết quả chẩn đoán trước sinh bằng chọc ối cho cặp vợ chồng mang gen thalassemia tại Viện Huyết học truyền máu TW từ 2018 đến 2020”*.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu:

597 cặp vợ chồng cùng mang gen thalassemia có tuổi thai từ 16 – 18 tuần

### Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2020 (36 tháng)

- Địa điểm nghiên cứu: Chọc ối tại Trung tâm mô phôi – Bệnh viện 103

Xét nghiệm: TPTTBM, Điện di Hb, PCR cho bố mẹ và nuôi cấy mẫu ối, xét nghiệm gen bệnh cho thai tại Viện Huyết học truyền máu TW.

**Thiết kế nghiên cứu:** Hồi cứu, Mô tả cắt ngang có phân tích.

### Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

- Cỡ mẫu được chọn theo phương pháp thuận tiện, tất cả cặp vợ chồng đã xác định có mang gen thalassemia, có thai từ 16 – 18 tuần và đồng ý tham gia nghiên cứu.

### Phương pháp tiến hành:

Các cặp vợ chồng có nguy cơ mang gen bệnh được tư vấn và tổ chức thu thập thông tin cá nhân, lấy mẫu xét nghiệm. Mẫu được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng máy đếm tế bào tự động (chỉ số MCV <85fl và/hoặc MCH < 28pg). Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC); Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR: xác định các đột biến gen tổng hợp chuỗi alpha globin, chuỗi beta globin; Giải trình tự gen trong các trường hợp nguy cơ cao mà PCR không phát hiện được. Nhận định thể bệnh của 2 vợ chồng và nguy cơ của thai. Khi tuổi thai từ 16-18 tuần, tiến hành chọc ối tại Trung tâm mô phôi- Bệnh viện 103, mẫu ối được nuôi cấy và xét nghiệm gen bệnh tại Viện Huyết học truyền máu TW.

### Tiêu chuẩn chẩn đoán mang gen, bị bệnh thalassemia:

- Mang gen alpha thalassemia: xác định có 1 trong các đột biến sau:SEA, THAI, FIL, 3.7, 4.2, C2delT, HbCs, HbQs.

- Mang gen beta thalassemia: xác định có

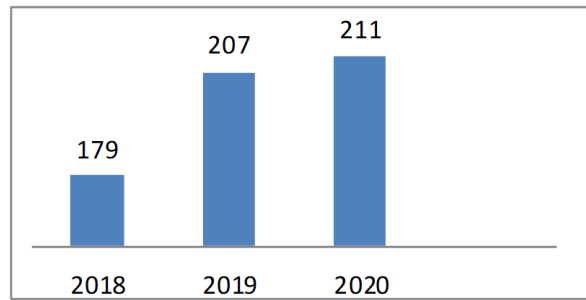
1 trong các đột biến sau: Cd17, Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654, -28, -88, -90. Mang gen đột biến bệnh huyết sắc tố (HbE): Cd26 (GAG-AAG).

- Bệnh alpha thalassemia: thành phần huyết sắc tố có Hb Bart't ( $\gamma_4$ ), Hb H ( $\beta_4$ ), xét nghiệm ADN có mất từ 3 gen  $\alpha$  – globin trở lên.

- Bệnh beta thalassemia: Thành phần huyết sắc tố có tỷ lệ HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) tăng, Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) tăng và xét nghiệm ADN có 2 đột biến gen  $\beta$  - globin hoặc có 1 đột biến ở dạng đồng hợp tử trên gen  $\beta$ -globin.

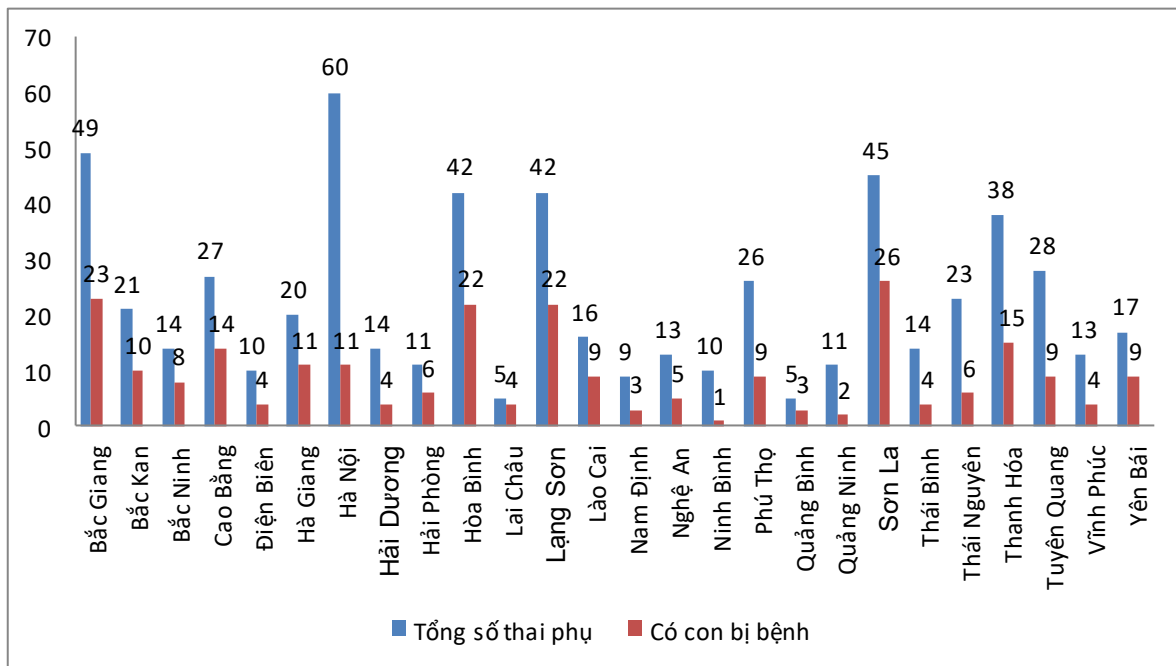
**Phương pháp xử lý số liệu:** Phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

### III. KẾT QUẢ



**Biểu đồ 3.1: Số thai phụ được chọc ối qua các năm**

Số thai phụ được chẩn đoán trước sinh bằng chọc ối có xu hướng tăng qua các năm, trong 3 năm đã có 597 thai nhi được chẩn đoán trước sinh.



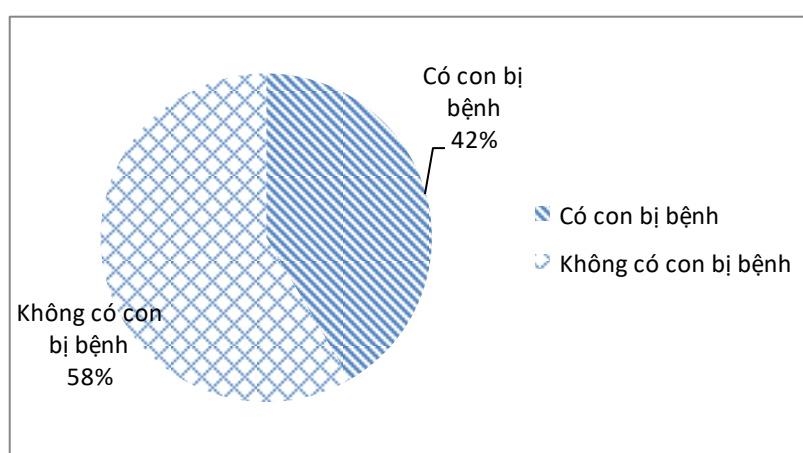
**Biểu đồ 3.2 Phân bố theo tỉnh thai phụ được chẩn đoán trước sinh**

Các thai phụ được chẩn đoán trước sinh ở các tỉnh từ Quảng Bình trở ra, một số tỉnh có tỷ lệ cao như Bắc Giang, Hà Nội, Hoà Bình, Lạng Sơn, Sơn La. Hà Nội chiếm tỷ lệ cao nhất với 60 thai phụ được chọc ối.

**Bảng 3.1 Tuổi trung bình của các thai phụ**

Năm \ Tuổi	n	X ± SD	Min	Max
2018	179	32 ± 4,5	21	51
2019	207	31,2 ± 4,3	21	44
2020	211	30,2 ± 4,4	21	44
Chung	597	31,1 ± 4,4	21	51
<b>p</b>	<b>&gt; 0,05</b>			

Tuổi trung bình của thai phụ chẩn đoán trước sinh là 31,1 ± 4,4 tuổi, người nhỏ tuổi nhất 21 tuổi, cao nhất 51 tuổi.

**Biểu đồ 3.3: Tiền sử gia đình đã có con bị bệnh**

Có 248 gia đình đã có con bị bệnh chiếm tỷ lệ 42% số thai phụ được chẩn đoán trước sinh bằng chọc ối.

**Bảng 3.2: Thử bệnh chẩn đoán cho thai nhi**

Năm (n: số người)	Alpha thalassemia		Beta thalassemia	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
2018(179)	75	41,9	104	58,1
2019(207)	86	41,5	121	58,5
2020(211)	82	38,9	129	61,1
<b>Chung(597)</b>	<b>243</b>	<b>40,7</b>	<b>354</b>	<b>59,3</b>

Trong tổng số 597 thai phụ được chẩn đoán trước sinh, 354 thai phụ chẩn đoán bệnh beta thalassemia chiếm tỷ lệ 59,3%. Alpha thalassemia chiếm tỷ lệ 40,7%.

**Bảng 3.3: Kết quả chẩn đoán thai nhi**

Kết quả	2018		2019		2020		Tổng 3 năm	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
<b>Bị bệnh</b>	56	<b>31,3</b>	56	<b>27,1</b>	52	<b>24,6</b>	164	<b>27,5</b>

Mang gen bệnh	86	48	102	49,3	107	50,7	295	49,4
Không mang gen bệnh	37	20,7	49	23,7	52	24,6	138	23,1
<b>Tổng</b>	179	100	207	100	211	100	597	100

Có 164 thai nhi được chẩn đoán bị bệnh thalassemia, chiếm tỷ lệ 27,5%. 295 thai nhi mang gen bệnh của bố hoặc của mẹ, chiếm 49,4%.

**Bảng 3.4: Kết quả chọc ối ở nhóm thai phụ đã có con bị bệnh**

Kết quả	n	Tỷ lệ (%)
<b>Bị bệnh</b>	77	31
Mang gen bệnh	116	46,8
Không mang gen bệnh	55	22,2
<b>Tổng</b>	248	100

Trong tổng số 248 thai phụ đã có con bị bệnh, có 77 thai phụ chẩn đoán thai nhi bị bệnh chiếm tỷ lệ 31%.

**Bảng 3.5: Kết quả chọc ối ở cặp vợ chồng cùng mất đoạn 2 gen alpha globin**

Kết quả	2018		2019		2020		Tổng 3 năm	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
<b>Bị bệnh (phù thai, thai lưu)</b>	9	22	14	29,2	13	23,6	36	25
Mang gen bệnh	22	53,6	23	47,9	25	45,5	70	48,6
Không mang gen bệnh	10	24,4	11	22,9	17	30,9	38	26,4
<b>Tổng</b>	41	100	48	100	55	100	144	100

Trong tổng số 144 cặp vợ chồng cùng mất đoạn 2 gen alpha globin, có 36 trường hợp (chiếm 25%) thai nhi được chẩn đoán mất đoạn 2 gen đồng hợp tử gây phù thai, thai lưu.

#### IV. BÀN LUẬN

Thalassemia là bệnh lý di truyền phổ biến nhất trên thế giới. Việt Nam nằm trong vùng có tỷ lệ mang gen bệnh cao. Nghiên cứu dịch tễ năm 2017 của Viện Huyết học truyền máu TW phối hợp với các tỉnh thành trên quy mô toàn quốc đã chỉ ra nhiều vùng miền, nhiều dân tộc có tỷ lệ mang gen thalassemia rất cao. Các tỉnh miền núi phía Bắc và một số dân tộc có tỷ lệ mang gen cao như dân tộc Xinh mun ở Sơn La tỷ lệ mang gen 69,3% [6]. Dân tộc Kinh chiếm đa số tại Việt Nam

thì tỷ lệ mang gen cũng là 9,8%, trong đó mang gen alpha thalassemia chiếm 6,7% [7].

Người mang gen thalassemia không có biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu có sự thay đổi các chỉ số hồng cầu: hồng cầu nhỏ, nhược sắc. Theo quyết định 1807 của Bộ Y Tế tháng 4/2020 và Viện Huyết học truyền máu TW hướng dẫn: nghi ngờ mang gen thalassemia khi  $MCV < 85$  fl và  $MCH < 28$  pg. Khi 2 người mang gen cùng thể bệnh kết hôn, xác suất sinh con ở mỗi lần sinh như sau: 25% xác



suất bị bệnh thalassemia khi mang cả 2 đột biến của bố và mẹ, 50% xác suất mang gen thalassemia của bố hoặc của mẹ, 25% xác suất không mang đột biến gen. Như vậy, ở cặp vợ chồng cùng mang gen thalassemia, xác suất ở mỗi lần sinh là 25% con bị bệnh và 75% con không bị bệnh. Có 2 thể bệnh chính: alpha thalassemia và beta thalassemia với biểu hiện lâm sàng khác nhau; Với beta thalassemia thường biểu hiện mức độ nặng hoặc trung bình, trẻ bị bệnh xuất hiện triệu chứng thiếu máu sớm từ 3-6 tháng tuổi, nhu cầu truyền máu sớm và liên tục, biểu hiện quá tải sắt và các biến chứng làm sức khỏe người bệnh suy giảm và có thể gây tử vong nếu không được điều trị tích cực. Với thể bệnh alpha thalassemia trường hợp rất nặng khi bố mẹ cùng mang đột biến mất đoạn 2 gen  $\alpha$ -globin, thai nhi mất cả 4 gen alpha gây Hb Bart's với biểu hiện phù thai, tràn dịch đa màng, thai lưu hoặc trẻ tử vong sớm sau sinh. Những trường hợp Alpha Thalassemia thể trung bình hoặc nhẹ thường biểu lâm sàng có thiếu máu nhẹ, người bệnh thích nghi và biểu hiện triệu chứng không rõ ràng trong thời gian dài, thường không phải truyền máu, đặc điểm này làm tỷ lệ bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia không được chẩn đoán trong cộng đồng cao.

Bệnh không chữa khỏi hoàn toàn được nhưng có thể phòng bệnh 1 cách chủ động và hiệu quả đã được chứng minh trong các chương trình phòng chống thalassemia ở nhiều quốc gia trên thế giới. Phòng bệnh thalassemia là phòng để không sinh ra trẻ bị bệnh thalassemia, có 2 thời điểm quan trọng để phòng bệnh: Sàng lọc trước hôn nhân và sàng lọc trước sinh. Thực tế tại Việt Nam đã có rất nhiều những cặp vợ chồng mang gen bệnh, đã sinh ra những bệnh nhân thalassemia hoặc đang mang thai và có nguy

cơ sinh con bị bệnh. Chẩn đoán trước sinh giúp cho những cặp vợ chồng cùng mang gen bệnh không sinh ra con bị bệnh thalassemia, có 2 phương pháp chẩn đoán trước sinh là chẩn đoán thai (bằng chọc ối hoặc sinh thiết gai rau) và chẩn đoán trước chuyển phôi. Tại Viện Huyết học truyền máu TW, chúng tôi tiến hành phương pháp chẩn đoán thai nhi bằng chọc ối và xét nghiệm tế bào nước ối từ năm 2014 cho thai phụ có tuổi thai từ 16-18 tuần.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Biểu đồ 3.1 cho thấy số thai phụ được chẩn đoán trước sinh tăng qua các năm, năm 2018 chỉ có 179 thai phụ được chẩn đoán trước sinh, đến năm 2019 tăng lên 207 và năm 2020 có 211 thai phụ được chọc ối. Số lượng thai phụ được chọc ối chẩn đoán trước sinh tăng đều qua các năm cũng phản ánh phần nào sự tiến bộ trong nhận thức của cộng đồng cũng như những gia đình có con bị bệnh thalassemia. Trong biểu đồ 3.2 về sự phân bố các tỉnh có thai phụ được chọc ối chủ yếu ở các tỉnh phía Bắc từ Quảng Bình trở ra, một số tỉnh có tỷ lệ cao như Bắc Giang, Hà Nội, Hoà Bình có thể do khoảng cách từ các tỉnh này tới Viện cũng thuận tiện hơn trong việc di chuyển. Hà Nội có số thai phụ chọc ối lớn nhất nhưng đại đa số là những gia đình không có con bị bệnh, 49/60 chiếm tỷ lệ 82%, trong khi ở các tỉnh khác những gia đình có con bị bệnh chiếm tỷ lệ cao như Hoà Bình 22/42 chiếm tỷ lệ 52,4%, Sơn La 26/45 chiếm 57,8%, Bắc Giang 23/49 chiếm 46,9%, Bắc Ninh 8/14 chiếm 57,1%...Điều này thể hiện hiểu biết về bệnh thalassemia của người dân và nhân viên y tế tại Hà Nội cao hơn ở các tỉnh khác. Kết quả này đặt ra yêu cầu cần phải tăng cường tuyên truyền, giáo dục về bệnh thalassemia cho người dân và nhân viên y tế tại các tỉnh thành để có thể đẩy mạnh sàng

lọc, phát hiện nguy cơ mang gen và sinh con bị bệnh thalassemia trong cộng đồng.

Trong tổng số 597 thai phụ được chẩn đoán qua 3 năm, độ tuổi trung bình của thai phụ ở các năm tương đối tương đồng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi, tuổi trung bình của thai phụ là  $31,1 \pm 4,4$  tuổi, người nhỏ tuổi nhất 21 tuổi, cao nhất 51 tuổi (Bảng 3.1). Kết quả khá thú vị là ở cả 3 năm thì người nhỏ tuổi nhất được làm chẩn đoán trước sinh đều là 21 tuổi, độ tuổi này cũng không quá trẻ để sinh đẻ ở nhóm phụ nữ dân tộc thiểu số, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm phụ nữ dân tộc được làm chẩn đoán trước sinh cho thai nhi chủ yếu là những người đã có con bị bệnh nên độ tuổi của họ cao hơn so với phụ nữ có thai lần đầu. Đại đa số những gia đình đã sinh con bị bệnh thalassemia thực sự có khó khăn về kinh tế, ngoài việc phải chi trả các chi phí điều trị bệnh, chi phí đi lại, ăn ở tại bệnh viện thì mỗi gia đình luôn mất 1 lao động chính để đồng hành cùng con tại bệnh viện, điều này lại càng làm cho những gia đình này khó khăn hơn khi theo thời gian các chi phí đó ngày một tăng. Nếu những gia đình này tiếp tục sinh con mà không được chẩn đoán trước sinh thì nguy cơ có thêm những người con bị bệnh là rất rõ ràng. Biểu đồ 3.2 cho thấy có 248 gia đình đã có con bị bệnh thalassemia chiếm 42% trong tổng số 597 gia đình được làm chẩn đoán trước sinh. Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.4 với 248 gia đình đã có con bị bệnh được chọn ỏi, có 171 gia đình có kết quả chẩn đoán thai nhi cho phép tiếp tục mang thai và sinh con (thai nhi chỉ mang gen bệnh hoặc hoàn toàn không mang gen bệnh), có 77 thai nhi (chiếm 31%) được chẩn đoán bị bệnh và phải đình chỉ thai kỳ. Mặc dù không may mắn và phải đình chỉ thai nhưng trên quan điểm y học thì điều đó

còn tốt hơn nhiều việc tiếp tục sinh ra thêm một bệnh nhân thalassemia.

Trong các giai đoạn trước, ở các báo cáo chúng ta thường thấy tỷ lệ thể bệnh beta thalassemia cao hơn rất nhiều so với thể alpha thalassemia và gây làm tăng tỷ lệ mang gen và bị bệnh alpha thalassemia tại Việt Nam thấp. Tuy nhiên, ngày nay với sự phát triển mạnh mẽ của kỹ thuật chẩn đoán y học và di truyền sinh học phân tử thì tỷ lệ phát hiện người mang gen và bị bệnh alpha thalassemia trong cộng đồng ngày một tăng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bảng 3.2 tỷ lệ số thai phụ được chẩn đoán trước sinh thể bệnh alpha thalassemia cũng chiếm tới 40,7%, còn với beta thalassemia là 59,7%. Tỷ lệ chẩn đoán trước sinh thể bệnh beta thalassemia cao hơn vì đại đa số nhóm những gia đình đã có con bị bệnh trước đó là beta thalassemia. Tỷ lệ này cũng là dấu hiệu đáng mừng khi ngày càng có nhiều cơ sở y tế tham gia điều trị bệnh nhân thalassemia đã chú trọng tới công tác tư vấn, nâng cao hiểu biết của gia đình người bệnh, từ đó họ biết được luôn có tỷ lệ 25% xác suất con bị bệnh ở tất cả các lần sinh. Kết quả chẩn đoán thai nhi qua các năm thể hiện ở bảng 3.3, trong đó tỷ lệ thai nhi bị bệnh thalassemia năm 2018, 2019 và 2020 lần lượt là 31,3%; 27,1% và 24,6%; tỷ lệ thai nhi bị bệnh chung trong 3 năm là 27,5% với 164 trường hợp. Tỷ lệ chung thai nhi mang gen thalassemia là 49,4% và có 23,1% thai nhi không mang gen thalassemia của bố và mẹ.

Một trong những vấn đề sản khoa gây ảnh hưởng tới sức khỏe và có thể nguy hiểm tới tính mạng của thai phụ là hiện tượng phù thai, thai lưu. Ở nhiều cơ sở khám và quản lý thai nghén vấn đề này chưa được quan tâm đúng mức. Có nhiều nguyên nhân gây thai lưu và thalassemia là một trong những

nguyên nhân hàng đầu ở những nơi có tỷ lệ người mang gen  $\alpha^0$ -thalassemia cao trong cộng đồng. Khi cặp vợ chồng cùng có mất đoạn 2 gen  $\alpha$ -globin thì xác suất con bị bệnh thể rất nặng (Hb Bart's) là 25% ở mỗi lần sinh, ở thể bệnh này có thể gây phù thai, thai lưu hoặc trẻ tử vong sớm sau sinh nếu không được điều trị tích cực. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.5), trong tổng số 144 cặp vợ chồng cùng có gen  $\alpha^0$ -thalassemia có 36 trường hợp thai nhi được chẩn đoán Hb Bart's chiếm tỷ lệ 25%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc và cộng sự năm 2015 với tỷ lệ thai nhi Hb Bart's là 36,5% [8], Nguyễn Khắc Hân Hoan năm 2013 có 57 trên tổng số 229 thai nhi có Hb Bart's chiếm tỷ lệ là 24,9% [9]. Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia bằng chọc ối thực sự là phương pháp hiệu quả ngăn cản sự xuất hiện những bệnh nhân thalassemia mới trong những gia đình đã có con bị bệnh và cả trong cộng đồng. Ngày 21/4/2020 Bộ Y tế ra quyết định số 1807/QĐ-BYT Hướng dẫn chuyên môn kỹ thuật về sàng lọc, chẩn đoán, điều trị trước sinh và sơ sinh; quy định đưa thalassemia là 1 trong 4 bệnh bắt buộc phải sàng lọc trước sinh tại tất cả các cơ sở khám, quản lý thai nghén trên cả nước. Từ những quy định mang tính quy phạm pháp luật và với sự vào cuộc của toàn xã hội hy vọng Việt Nam sẽ sớm có được thành công trên con đường đẩy lùi bệnh thalassemia.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 597 thai phụ được làm chẩn đoán trước sinh bằng chọc ối, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

- Số thai phụ được chẩn đoán trước sinh qua các năm ngày một tăng

- Có 27,5% thai nhi được chẩn đoán bị bệnh trong tổng số 597 trường hợp

- Tỷ lệ thai nhi bị Hb Bart's trong nhóm bố mẹ cùng có gen  $\alpha^0$ -thalassemia là 25%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh (2019)**. Bệnh hemoglobin di truyền, trang 204 – Bài giảng sau đại học Huyết học – truyền máu tập 1, Nhà xuất bản Y học.
2. **Angastiniotis M, Modell B (1998)**, Global epidemiology of hemoglobin disorders.
3. **Bacbara Wild, Bacbara J Bain (2007)**, Investigation of abnormal haemoglobin and thalassemia.
4. **David J Weatherall (2006)**, Disorders of globin synthesis, The Thalassemia, William Hematology 7th edition, 633-666.
5. **Eleftheriou A (2007)**, About Thalassemia, Thalassemia International Federation, Nicosia, Cyprus.a
6. **Bạch Quốc Khánh và cs (2019)**. Khảo sát tình hình mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người ở miền núi phía bắc Việt Nam. Tạp chí y học Việt Nam tập 477.2019, trang 241-250
7. **Bạch Quốc Khánh và cs (2019)**. Thực trạng mang gen thalassemia của học sinh dân tộc Kinh tại một số tỉnh và thành phố năm 2017. Tạp chí y học Việt Nam tập 477, 2019, trang 321-327.
8. **Ngô Thị Diễm, Lý Thị Thanh Hà và cs (2015)**. Chẩn đoán trước sinh bệnh HbH và phù thai do Hb Bart's tại Bệnh viện Nhi TW, Y học Việt Nam, tập 434, trang 115- 120
9. **Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013)**. Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia. Luận án tiến sỹ y khoa. Trường ĐHY Dược TP Hồ Chí Minh

## MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NHÂN KHẨU HỌC CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2020

Nguyễn Thị Thu Hà\*, Vũ Hải Toàn\*, Đặng Thị Vân Hồng\*,  
Lê Thị Thanh Tâm\*, Hoàng Phương Linh\*, Nguyễn Thị Tuyền\*,  
Nguyễn Hà Thanh\*, Bạch Quốc Khánh\*.

### TÓM TẮT

Thalassemia là bệnh lý di truyền phổ biến nhất ở Việt Nam, có tính chất theo dân tộc và địa dư. **Mục tiêu nghiên cứu:** Phân tích một số đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân thalassemia điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương (VHHTMTW) năm 2020. **Kết quả:** qua phân tích 2845 bệnh nhân thalassemia điều trị tại VHHTMTW năm 2020 thấy, tỷ lệ bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng chiếm 18,8 %,  $\beta$ -thalassemia mức độ trung bình chiếm 7,3%,  $\beta$ -thalassemia/ HbE chiếm 55,5% và  $\alpha$  thalassemia là 18,4%. Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có độ tuổi trung bình là 8,5, gặp nhiều ở dân tộc Dao, Nùng, Tày với tỷ lệ lần lượt là 49,1%, 40% và 38,8%. Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia/ HbE gặp chủ yếu ở dân tộc Thái là 78,1% và dân tộc Mường là 77,5%. **Kết luận:** Bệnh nhân thalassemia tại VHHTMTW năm 2020 có đủ các thể  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia/ HbE. Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có độ tuổi trung bình thấp. Tỷ lệ các thể bệnh Thalassemia có sự khác biệt ở các dân tộc.

**Từ khóa:** Bệnh nhân thalassemia, Viện huyết học - Truyền máu TW, dân tộc.

### SUMMARY

#### SOME DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THALASSEMIA PATIENTS TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Thalassemia is the most common mutant genetic disease in Vietnam, characterized by ethnicity and geography. **Objectives:** Analyzing some demographic characteristics of thalassemia patients treated at the National Institute of Hematology- Blood Transfusion (NIHBT) in 2020. **Results:** The analysis of 2845 thalassemia patients treated at NIHBT in 2020, we found that the proportion of  $\beta$ -thalassemia major was 18.8%, the percentage of  $\beta$ -thalassemia intermedia was 7.3%,  $\beta$ -thalassemia/ HbE made up 55.5% and the figure for  $\alpha$  thalassemia was 18.4%. The average age of  $\beta$ -thalassemia major patients had was 8.5. Among the Dao, Nung and Tay ethnic patient groups,  $\beta$ -thalassemia major contributed to 49.1%, 40% and 38.8% respectively.  $\beta$ -thalassemia/ HbE were the most popular in the patient groups of the Thai ethnic (78.1%) and the Muong ethnic (77.5%). **Conclusion:** There were 4 types of thalassemia in 2845 patients at NIHBT in 2020 including  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia major,  $\beta$ -thalassemia intermediate and  $\beta$ -thalassemia/HbE. The average age of  $\beta$ -thalassemia major patients was

\*Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà  
Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021

Ngày duyệt bài: 19/4/2021

the lowest. The percentage of the Thalassemia forms had a difference between ethnicities.

**Keywords:** Thalassemia patients, National Institute of Hematology- Blood Transfusion, ethnicity.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là nhóm bệnh lý rối loạn tổng hợp huyết sắc tố di truyền phổ biến nhất ở Việt Nam, bệnh có tính địa dư và có tính đặc trưng theo dân tộc. Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương là nơi điều trị bệnh nhân thalassemia lớn nhất ở miền Bắc Việt Nam, người bệnh đến từ các tỉnh miền núi phía Bắc, đồng bằng Sông Hồng và Bắc Trung Bộ. Để có thể sơ bộ nhận định đặc điểm của bệnh nhân thalassemia tại các tỉnh ở miền Bắc, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: “Phân tích một số đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân thalassemia điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương năm 2020”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng:** 2.845 bệnh nhân thalassemia được điều trị nội trú và ngoại trú tại Viện Huyết học - Truyền máu TW trong năm 2020.

Cách chọn mẫu: toàn bộ bệnh nhân thalassemia điều trị từ T1/2020 đến T12/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân bị bệnh tan máu khác như hồng cầu hình cầu, thiếu men G6PD; bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2. Phương pháp nghiên cứu:

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

**2.2. Thu thập số liệu:** lâm sàng, hồ sơ bệnh án.

**2.3. Các chỉ số nghiên cứu:** tuổi, dân tộc, nơi sống, thể bệnh.

**2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán thể bệnh dựa vào đột biến gen globin [1]:**

- $\beta$ -thalassemia thể nặng:  $\beta^0/\beta^0$ .
- $\beta$ -thalassemia thể trung bình:  $\beta^0/\beta^+$ .
- $\beta$ -thalassemia/ HbE:  $\beta^0/\beta^E$ ,  $\beta^+/\beta^E$ .
- $\alpha$ -thalassemia:  $\alpha^0/\alpha^+$ .

### 2.5. Phương tiện xét nghiệm:

- Tổng phân tích tế bào máu theo nguyên lý Laser bằng máy đếm tế bào tự động.

- Xác định thành phần huyết sắc tố bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) trên máy Ultra<sup>2</sup>, hãng Trinity Biotech.

- Xác định đột biến gen globin bằng phương pháp PCR, Strip Assay hoặc giải trình tự gen.

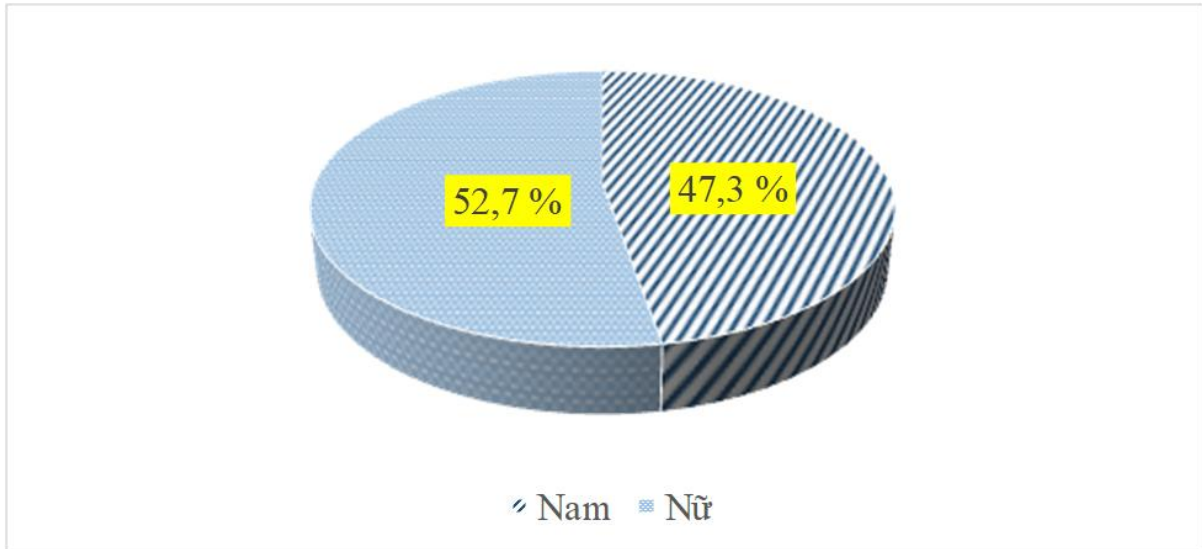
### 2.6. Xử lý số liệu:

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

- Các kết quả có tính định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (nếu phân bố chuẩn) hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (nếu phân bố không chuẩn), các kết quả có tính chất định tính được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%).

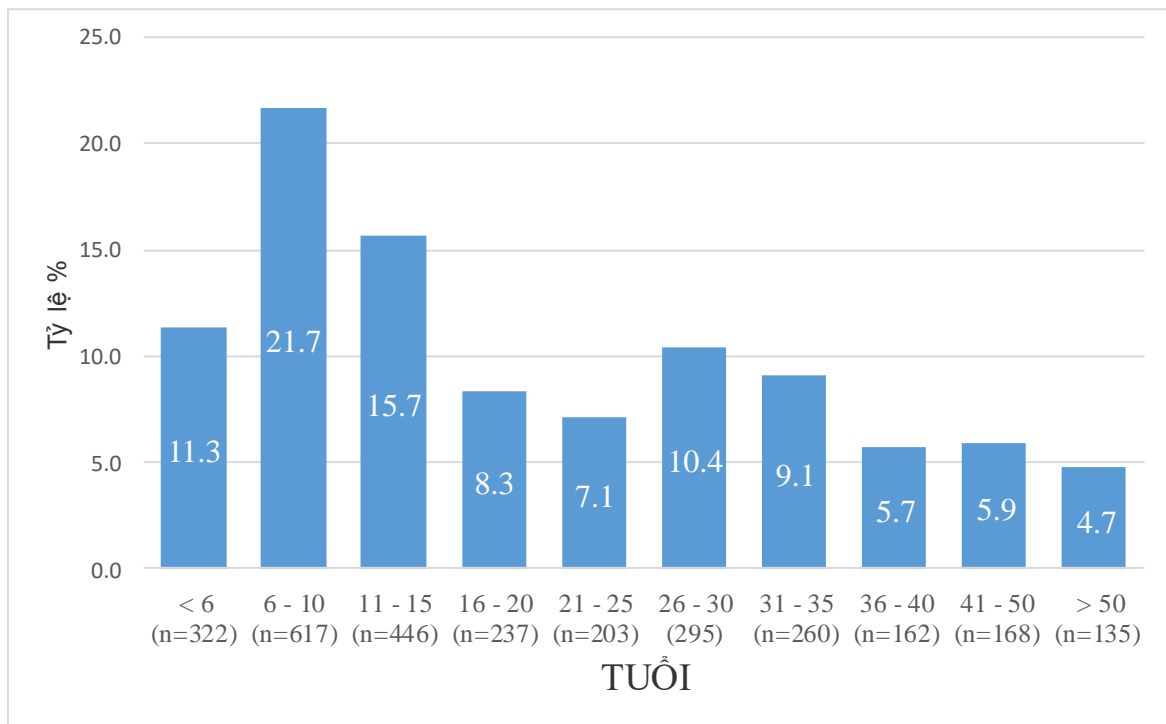
## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Một số đặc điểm về tuổi, giới và thể bệnh**



**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới (n=2845)**

**Nhận xét:** Trong 2845 BN nghiên cứu thì nữ giới gặp nhiều hơn nam giới với tỷ lệ lần lượt là 52,7% và 47,3%.



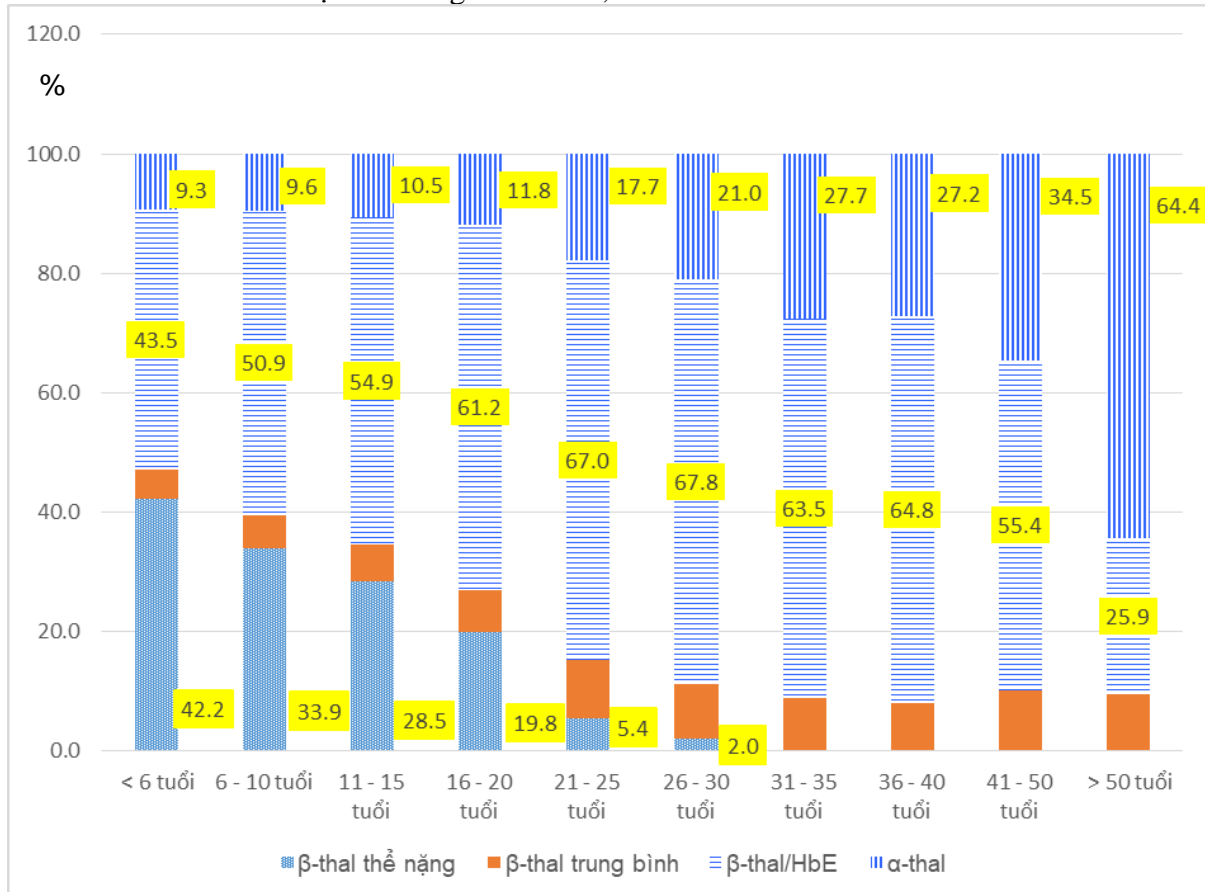
**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các độ tuổi của bệnh nhân**

**Nhận xét:** Bệnh nhân có độ tuổi 6 – 10 chiếm tỷ lệ cao nhất (21,7%). Tỷ lệ bệnh nhân dưới 20 tuổi chiếm 57%.

**Bảng 3.1. Độ tuổi bệnh nhân thalassemia theo thể bệnh**

Thể bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Độ tuổi trung bình (min – max)
$\beta$ thalassemia mức độ nặng (1)	536	18,8	<b>8,5 ± 5,2</b> (1 – 29)
$\beta$ thalassemia mức độ trung bình (2)	208	7,3	<b>23,1 ± 15,3</b> (1 – 65)
$\beta$ -thalassemia/ HbE (3)	1578	55,5	<b>20,0 ± 13,2</b> (1 – 65)
$\alpha$ -thalassemia (4)	523	18,4	<b>30,2 ± 18,3</b> (1 -89)
Tổng cộng	2.845	100	P (1),(2) < 0,05 P (1),(3) < 0,05 P (1),(4) < 0,05

**Nhận xét:**  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng chiếm 18,8%,  $\beta$ -thalassemia/HbE chiếm 55,5%. Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có độ tuổi trung bình là 8,5, cao nhất là 29 tuổi. Bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia có độ tuổi trung bình là 30,2 tuổi.



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các thể bệnh thalassemia theo độ tuổi**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân thể bệnh  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng giảm dần theo độ tuổi và tỷ lệ thể bệnh  $\alpha$ -thalassemia tăng dần theo độ tuổi.

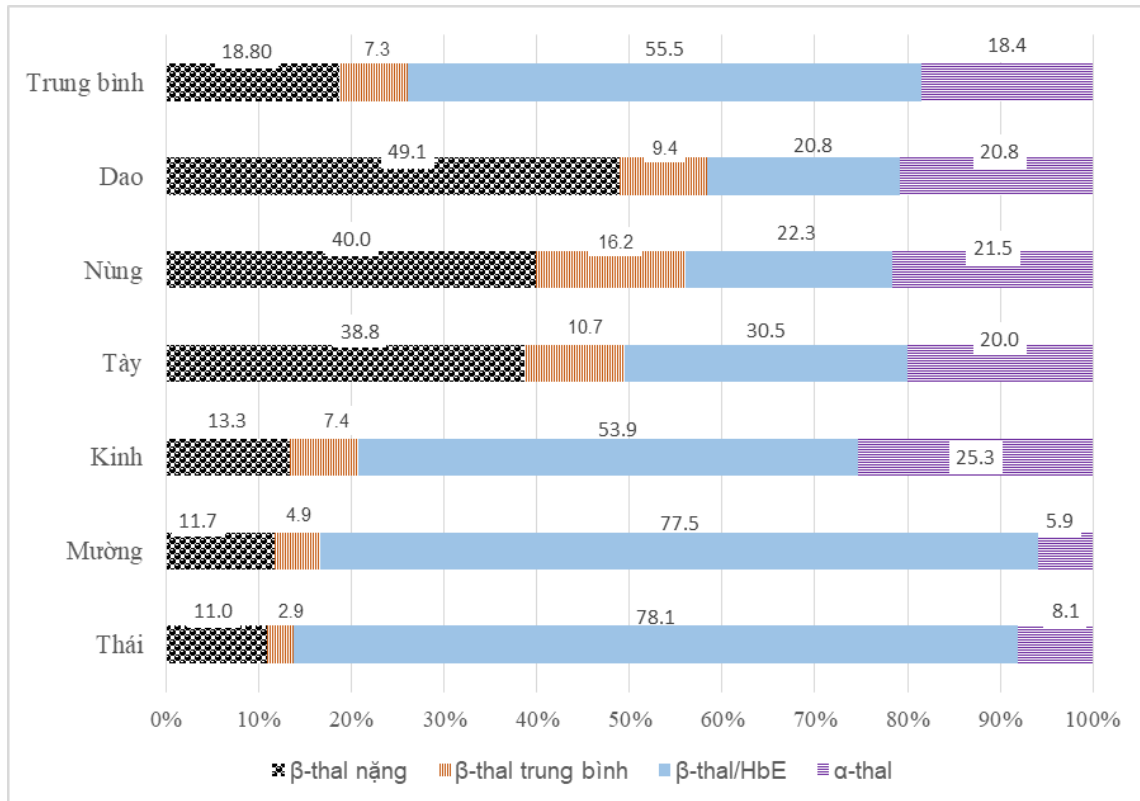
### 3.2. Đặc điểm về địa lý, dân tộc và thể bệnh

**Bảng 3.2. Số lượng bệnh nhân thalassemia theo địa chỉ**

Tỉnh/thành phố	Tổng số bệnh nhân (n)	Dân tộc (n, %)						
		Kinh	Thái	Mường	Tày	Nùng	Dao	14 dân tộc khác
Sơn La (15,9%)	451	57 (12,6%)	322 (71,4%)	43 (9,5%)	2 (0,4%)	0	3 (0,7%)	24 (5,3%)
Hòa Bình (10,3%)	294	54 (18,4%)	8 (2,7%)	219 (74,5%)	11 (3,7%)	0	2 (0,7%)	0
Hà Nội (8,4%)	238	216 (90,8%)	0	14 (5,9%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0	5 (2,1%)
Thanh Hóa (7,7%)	220	70 (31,8%)	32 (14,5%)	117 (53,2%)	0	0	1 (0,5%)	0
Bắc Giang (4,9%)	139	91 (65,5%)	0	0	21 (15,1%)	11 (7,9%)	0	16 (11,5%)
Lạng Sơn (4,9%)	13	26 (18,7%)	0	0	60 (43,2%)	52 (37,4%)	1 (0,7%)	0
Cao Bằng (4,3%)	121	18 (14,9%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	67 (55,4%)	32 (26,4%)	1 (0,8%)	0
Yên Bái (3,8%)	10	27 (25,2%)	18 (16,8%)	4 (3,7%)	37 (34,6%)	7 (6,5%)	12 (11,2%)	2 (1,9%)
Tuyên Quang (3,6%)	103	19 (18,4%)	1 (1%)	0	63 (61,2%)	3 (2,9%)	8 (7,8%)	9 (8,7%)
Bắc Kạn (3,3%)	93	8 (8,6%)	0	1 (1,1%)	70 (75,3%)	8 (8,6%)	5 (5,4%)	1 (1,1%)
18 tỉnh khác (33,0%)	940	658 (70%)	103 (11%)	26 (2,8%)	77 (8,2%)	16 (1,7%)	20 (2,1%)	40 (4,3%)
Tổng cộng (100%)	2845 (100%)	1244 (43,7%)	485 (17,0%)	426 (15,0%)	410 (14,4%)	130 (4,6%)	53 (1,9%)	97 (3,4%)

**Nhận xét:** Số lượng bệnh nhân nhiều nhất ở tỉnh Sơn La, chiếm 15,9%, tiếp đến là Hòa Bình chiếm 10,3%. Tỉnh Sơn La, dân tộc Thái chiếm 71,4%; tỉnh Hòa Bình, dân tộc Mường chiếm 74,5%. Tỉnh Thanh Hóa, dân tộc Mường chiếm 53,2%. Dân tộc Tày, Nùng chiếm tỷ lệ cao ở tỉnh Lạng Sơn, Cao Bằng, Tuyên Quang, Yên Bái, Bắc Kạn.





**Biểu đồ 3.4. Phân bố thể bệnh thalassemia theo dân tộc**

**Nhận xét:** Thể bệnh β-thalassemia mức độ nặng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân dân tộc Dao (49,1%), Nùng (40%) và Tày (38,8%). Thể bệnh β-thalassemia/ HbE chủ yếu ở nhóm bệnh nhân dân tộc Thái, Mường với tỷ lệ lần lượt là 78,1% và 77,5%.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Bàn luận về đặc điểm tuổi, giới và thể bệnh

Phân tích đặc điểm 2845 bệnh nhân thalassemia điều trị tại VHHTMTW năm 2020, ta thấy nữ giới gặp nhiều hơn nam giới tuy nhiên tỷ lệ chênh lệch không nhiều (Biểu đồ 3.1). Về độ tuổi, bệnh gặp ở đủ mọi lứa tuổi, trong đó bệnh nhân dưới 20 tuổi chiếm 57%, độ tuổi 6 – 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 21,7% (Biểu đồ 3.2). Có 4 thể bệnh là β-thalassemia mức độ nặng chiếm 18,8%, β-thalassemia mức độ trung bình chiếm 7,3%, β-thalassemia/HbE chiếm 55,5% và α-thalassemia chiếm 18,4% (Bảng 3.1). Mô

hình bệnh nhân thalassemia tại VHHTMTW đã thay đổi rất nhiều so với trước đây, tại cơ sở cũ trong bệnh viện Bạch Mai năm 2009 chỉ có 108 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân trên 15 tuổi là 75% và tỷ lệ β-thalassemia chiếm 9,26%, β-thalassemia/HbE chiếm 57,4% và α-thalassemia chiếm 33,3%; sự thay đổi này là do tại thời điểm đó VHHTMTW chưa nhận điều trị bệnh nhi thalassemia [2]. Nghiên cứu tại bệnh viện TW Huế năm 2007 – 2009 trên 186 bệnh nhân, độ tuổi dưới 6 tuổi chiếm 39,8%, trên 25 tuổi chiếm 24,2% và β-thalassemia thể nặng chiếm 26,9%, β-thalassemia/HbE chiếm 55,4% [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân

dưới 6 tuổi (11,3%) là thấp hơn và tỷ lệ bệnh nhân trên 25 tuổi (35,8%) là cao hơn so với bệnh nhân ở bệnh viện TW Huế, có thể là do tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng của bệnh viện TW Huế là 26,9% cao hơn so với nghiên cứu này là 18,8%. Theo báo cáo của Liên đoàn Thalassemia quốc tế, sự phân bố độ tuổi bệnh nhân thalassemia của một quốc gia phản ánh được hiệu quả kiểm soát thalassemia ở nước đó. Ở những nước chưa có chương trình phòng bệnh, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là dưới 20 tuổi (biểu đồ độ tuổi lệch trái), điều này chứng tỏ 2 vấn đề đó là số lượng trẻ sinh ra bị bệnh vẫn đang gia tăng và tuổi thọ của bệnh nhân không cao; với những nước đã thực hiện tốt chương trình kiểm soát thalassemia thì độ tuổi trung bình trên 25 (Biểu đồ độ tuổi lệch phải) [4]. Mặc dù số lượng bệnh nhân ở VHHTMTW chưa phải là số lượng của tất cả bệnh nhân thalassemia trên toàn quốc, nhưng là nơi có số lượng lớn bệnh nhân (2.845 bệnh nhân) đến từ nhiều tỉnh ở miền Bắc thì kết quả nghiên cứu này cũng phần nào phản ánh được về thực trạng bệnh nhân thalassemia ở Việt Nam hiện nay chưa được kiểm soát tốt.

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân ở các nhóm thể bệnh thalassemia có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Biểu đồ 3.3 mô tả tỷ lệ các thể bệnh thalassemia trong các nhóm bệnh nhân theo độ tuổi, cho thấy tỷ lệ  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng giảm dần theo tuổi, cao nhất là 42,2% ở nhóm dưới 6 tuổi, và không có bệnh nhân nào trên 30 tuổi. Tỷ lệ  $\alpha$ -thalassemia tăng dần từ là 9,3% ở nhóm dưới 6 tuổi và 64% ở nhóm trên 50 tuổi. Trong nghiên cứu này,  $\beta$ -thalassemia mức độ

nặng có độ tuổi trung bình là 8,5 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 29 (hiện bệnh nhân này có rất nhiều biến chứng như suy tim, xơ gan). Với thể bệnh  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng, biểu hiện thiếu máu xuất hiện từ rất sớm (từ 3 tháng tuổi đến dưới 2 tuổi), với tình trạng thiếu máu nặng, trẻ sẽ phải điều trị truyền máu rất thường xuyên, do vậy nếu không được điều trị tốt bệnh nhân sẽ có tuổi thọ rất thấp. Nhóm  $\beta$ -thalassemia mức độ trung bình và  $\beta$ -thalassemia/HbE có độ tuổi trung bình là 23 và 20 tuổi, tuổi cao nhất là 65. Thể bệnh  $\beta$ -thalassemia/HbE thường có mức độ biểu hiện thiếu máu rất đa dạng, từ nặng đến nhẹ, chính vì thế mà bệnh nhân ở thể bệnh này có ở đủ ở các độ tuổi. Nhóm bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia có độ tuổi trung bình cao nhất là 30,2 tuổi. Alpha thalassemia (HbH) là những người bị tổn thương 3 gen alpha globin, mức độ biểu hiện thiếu máu từ nhẹ đến trung bình. Những người thiếu máu nhẹ thường không phải truyền máu khi còn trẻ, khi tuổi càng cao thì họ thường mệt hơn nên khi đó mới vào viện. Tuổi thọ của bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia khá cao. Vì vậy, ở nhóm trên 50 tuổi, có đến 64,4% là  $\alpha$ -thalassemia. Nghiên cứu ở Nam Ấn Độ năm 2020 trên 1087 bệnh nhân thalassemia mức độ nặng thấy chỉ có 8,6% bệnh nhân trên 18 tuổi [5]. Tại Iran, bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có tuổi thọ trung bình là 50 tuổi và 100% bệnh nhân sống đến 35 tuổi, có sự khác nhau giữa các vùng, những vùng có điều kiện kinh tế tốt hơn thì tuổi thọ của bệnh nhân cao hơn [6]. Báo cáo dữ liệu quản lý bệnh nhân thalassemia toàn quốc ở Malayssia năm 2018, có 7.984 người bệnh đang sống, trong đó tỷ lệ bệnh nhân độ tuổi

dưới 26 tuổi chiếm 70%, có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng sống trên 45 tuổi [7]. Như vậy, tuổi thọ bệnh nhân mức độ nặng phụ thuộc chủ yếu vào điều kiện chăm sóc và điều trị. Nếu so sánh với Iran, Malaysia thì bệnh nhân mức độ nặng tại VHHTMTW có độ tuổi còn thấp hơn.

#### 4.2. Bàn luận về đặc điểm địa lý, dân tộc và thể bệnh

Đặc điểm về thể bệnh thalassemia có sự khác biệt rất lớn giữa các dân tộc, các vùng miền. Hai tỉnh Sơn La và Hòa Bình có số lượng bệnh nhân nhiều nhất, tỉnh Sơn La có bệnh nhân dân tộc Thái chiếm 71,4%, tỉnh Hòa Bình có bệnh nhân dân tộc Mường chiếm 74,5% (Bảng 3.2). Bệnh nhân dân tộc Mường, Thái có tỷ lệ  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng là (11% - 11,7%),  $\beta$ -thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ rất cao là 77,5% trong nhóm bệnh nhân dân tộc Mường và 78,1% ở nhóm bệnh nhân dân tộc Thái (Biểu đồ 3.4). Thanh Hóa là tỉnh cũng có tỷ lệ bệnh nhân Thalassemia dân tộc Mường rất cao chiếm 53,2%.

Bệnh nhân dân tộc Tày chiếm tỷ lệ khá cao trong các bệnh nhân thalassemia, đến từ tỉnh Bắc Kạn (75,3%), Tuyên Quang (61,2%), Cao Bằng (55,4%), Lạng Sơn (43,2%), Yên Bái (34,6%). Bệnh nhân dân tộc Nùng chiếm tỷ lệ khá cao trong nhóm bệnh nhân đến từ Lạng Sơn (37,4%), Cao Bằng (26,4%) (Bảng 3.2). Bệnh nhân dân tộc Dao chiếm 11,2% số bệnh nhân đến từ Yên Bái, chiếm 7,8% bệnh nhân đến từ Tuyên Quang. Kết quả ở biểu đồ 3.4 cho thấy, trong nhóm bệnh nhân dân tộc Dao, Nùng và Tày có tỷ lệ thể bệnh  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng cao lần lượt là 49,1%, 40% và 38,8; tỷ lệ  $\beta$ -

thalassemia/HbE là 20,8%, 22,3% và 30%. Dân tộc Kinh có tỷ lệ  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng là 13,3%, tỷ lệ  $\beta$ -thalassemia/HbE là 53,9% và  $\alpha$ -thalassemia là 25,3%.

Qua đặc điểm ở trên, chúng tôi nhận thấy thể bệnh thalassemia của bệnh nhân có đặc trưng khác biệt giữa các dân tộc và hoàn toàn phù hợp đặc điểm tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia trong cộng đồng các dân tộc đó. Theo nghiên cứu của VHHTMTW năm 2017 trên các dân tộc sinh sống ở Việt Nam cho thấy, dân tộc Dao, Nùng, Tày có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$  thalassemia là 9,3%, 5,5% và 6,2%; tỷ lệ mang gen HbE rất thấp là 0,6%, 0,8% và 1,5%. Dân tộc Mường và Thái có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thalassemia là 5,7% và 2,9%, nhưng tỷ lệ HbE là 17,9% và 18,7%. Dân tộc Kinh có tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thalassemia là 0,7% và HbE là 2,6%, tỷ lệ  $\alpha^0$ -thalassemia là 3,5% và  $\alpha^+$ -thalassemia là 3,3% [8]. Theo quy luật di truyền gen bệnh lặn, trong cộng đồng tỷ lệ mang gen  $\beta^0$  thalassemia thì nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng ( $\beta^0/\beta^0$ ) cao, với cộng đồng có cả tỷ lệ mang gen  $\beta^0$ -thalassemia và HbE thì nguy cơ sinh con bị bệnh  $\beta$ -thalassemia/HbE ( $\beta^0/\beta^E$ ) sẽ cao.

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 2.845 bệnh nhân thalassemia điều trị tại VHHTMTW năm 2020, chúng tôi nhận thấy, bệnh nhân có ở tất cả các thể bệnh, các mức độ bệnh. Có sự khác nhau về số lượng bệnh nhân giữa các tỉnh, về tỷ lệ thể bệnh giữa các dân tộc, độ tuổi trung bình, cụ thể:

- Tỷ lệ bệnh nhân  $\beta^0$ -thalassemia mức độ nặng chiếm 18,8 %,  $\beta^0$ -thalassemia mức độ

trung bình chiếm 7,3%,  $\beta$ -thalassemia/ HbE chiếm 55,5% và  $\alpha$ -thalassemia là 18,4%.

- Bệnh nhân  $\beta^0$ -thalassemia mức độ nặng chiếm 38,8%, 40% và 49,1% trong nhóm bệnh nhân dân tộc Tày, Nùng, Dao; chiếm 42,2% trong nhóm bệnh nhân dưới 6 tuổi và độ tuổi trung bình là 8,5 tuổi.

- Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia/ HbE chiếm tỷ lệ cao trong nhóm bệnh nhân dân tộc Mường (77,5%) và dân tộc Thái (78,1%), có độ tuổi trung bình là 20 tuổi.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Musallam K.M., Rivella S., Vichinsky E. et al. (2013).** Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*, 98(6), 833–844.
2. **Phạm Quang Vinh, Phùng Thị Hồng Hạnh, 2010.** Một số đặc điểm các thể bệnh và kết quả truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được điều trị tại VHHTMTW năm 2009. *Tạp chí Y học Việt Nam* tháng 9 – số 2/2010, trang 36-41.
3. **Phan Thị Thùy Hoa (2010).** Nghiên cứu một số đặc điểm bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện trung ương Huế. *Tạp chí Y học Việt Nam* tháng 9 – số 2/2010, trang 92 - 96.
4. **John Old, Cornelis L., Harteveld Joanne, et al. (2012).** Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume II (2012), Thalassemia International Federation, 2<sup>nd</sup> edition
5. **Rakesh Dhanya (2020).** Life expectancy and risk factors for early death in patients with severe thalassemia syndromes in South India. *The American Society of Hematology, VOLUME 4, NUMBER 7*
6. **Alireza Ansari-Moghaddam. (2018).** The survival rate of patients with beta-thalassemia major and intermedia and its trends in recent years in Iran. *Epidemiol Health* 2018;40:e2018048. Volume: 40, Article ID: e2018048, 9 pages.
7. **Hishamshah Mohd Ibrahim et al (2018),** Observational study on the current status of thalassemia in Malaysia: a report from the Malaysian Thalassemia Registry.
8. **Nguyễn Anh Trí, Bạch Quốc Khánh và cs (2020).** Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ gen bệnh thalassemia/huyết sắc tố tại Việt Nam. Đề tài cơ sở Viện Huyết học Truyền máu TW.

## MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM THỂ BỆNH, NỒNG ĐỘ HUYẾT SẮC TỐ VÀ MỨC ĐỘ QUÁ TẢI SẮT CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2020

Nguyễn Thị Thu Hà\*, Đặng Thị Vân Hồng\*, Vũ Thị Hương\*, Nguyễn Ngọc Dũng\*, Nguyễn Thị Chi\*, Hoàng Phương Linh\*, Nguyễn Hà Thanh\*, Bạch Quốc Khánh\*.

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu đặc điểm thể bệnh, nồng độ huyết sắc tố (Hb) và mức độ quá tải sắt của bệnh nhân thalassemia điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương (VHHTMTW) năm 2020. **Kết quả:** qua phân tích 2.845 bệnh nhân thalassemia điều trị tại VHHTMTW năm 2020, ta thấy bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có nồng độ Ferritin trung bình cao nhất là 3.521 ng/ml, nồng độ Hb khi vào viện thấp nhất với 66,2g/l. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia thì nồng độ Ferritin huyết thanh là thấp nhất trong khi đó nồng độ Hb là cao nhất, lần lượt là 1.216,5 ng/ml và 81,1g/l. Có 36,4% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500 ng/ml trong đó > 4000 ng/ml là 17,9% và tập trung chủ yếu ở nhóm bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng. Bệnh nhân thalassemia ở Hà Nội là nhóm bệnh nhân có tỷ lệ số lần nồng độ Hb khi vào viện <70 g/l và nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500 ng/ml thấp nhất, lần lượt là 25,2% và 23,5%. **Kết luận:** Bệnh nhân thalassemia điều trị tại VHHTMTW năm 2020 có đủ các thể  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia/ HbE. Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt cao đồng thời có tỷ lệ cao bệnh nhân

vào viện với tình trạng nồng độ Hb thấp.

**Từ khóa:** Huyết sắc tố, Ferritin, Viện huyết học Truyền máu TW.

### SUMMARY

#### DESCRIBING THE CHARACTERISTICS OF THE HEMOGLOBIN LEVEL AND IRON OVERLOAD LEVEL IN THALASSEMIA PATIENTS TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY – BLOOD TRANSFUSION IN 2020

**Objective:** Research on characteristics of hemoglobin level and iron overload level in Thalassemia patients who were treated at the National Institute of Hematology- Blood Transfusion (NIHBT) in 2020. **Results:** After analysis of 2845 thalassemia patients treated at NIHBT in 2020, we saw that  $\beta$ -thalassemia major patients had the highest mean serum Ferritin level with the value mean about 3,521 ng/ml and they had the lowest Hb level at hospital admission with 66.2 g/l. However, in  $\alpha$ -thalassemia patients group, the serum ferritin level was the lowest while Hb level was the highest with 1,216.5 ng/ml and 81.1 g/l, respectively. There were 36.4% of patients with serum ferritin level more than 2500 ng/ml, in which more than 4000 ng/ml accounted for 17.9% and mainly in  $\beta$ -thalassemia major patients group. The thalassemia patients group in Hanoi had the lowest rates about Hb level less than 70 g/l and serum ferritin level more than

\*Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà  
Email: nguyenthuhanihbt@gmail.com  
Ngày nhận bài: 08/4/2021  
Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021  
Ngày duyệt bài: 19/4/2021

2500 ng/ml at hospital admission, making up 25.2% and 23.5%, respectively. **Conclusion:** Thalassemia patients treated at NIHBT in 2020 in 4 types namely  $\beta$ -thalassemia major,  $\beta$ -thalassemia intermediate,  $\beta$ -thalassemia/Hb and  $\alpha$ -thalassemia. The high percentage of patients with iron overload and hospitalized with low Hb level were seen in  $\beta$ -thalassemia major patients group.

**Keywords:** Hemoglobin, Ferritin, National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Thalassemia là một bệnh di truyền lành tính dòng hồng cầu phổ biến nhất trên thế giới. Bệnh có nhiều mức độ biểu hiện lâm sàng khác nhau tùy theo kiểu thể bệnh khác nhau [1][2]. Có rất nhiều phương pháp điều trị bệnh Thalassemia khác nhau, tuy nhiên chủ yếu vẫn là truyền máu định kỳ đầy đủ kết hợp đồng thời với thải sắt sớm để tránh biến chứng quá tải sắt do truyền máu nhiều lần [3]. Nồng độ huyết sắc tố khi vào viện và nồng độ Ferritin huyết thanh phản ánh được mức độ nặng của bệnh nhân cũng như phản ánh được sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân có tốt hay không. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “Nghiên cứu đặc điểm thể bệnh, nồng độ huyết sắc tố và mức độ quá tải sắt của bệnh nhân thalassemia điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương năm 2020”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng:** 2845 bệnh nhân thalassemia được điều trị nội trú và ngoại trú tại VHHTMTW trong năm 2020.

**Cách chọn mẫu:** toàn bộ bệnh nhân thalassemia điều trị từ T1/2020 đến T12/2020.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** các bệnh nhân bị bệnh thiếu máu tan máu khác như hồng cầu hình cầu, thiếu men G6PD; bệnh nhân thalassemia có các bệnh lý phối hợp khác (U Lympho, Đa u tủy xương, Lơ-xê-mi cấp, Viêm gan cấp...); bệnh nhân đang có các biểu hiện nhiễm trùng, sốt.

### 2. Phương pháp nghiên cứu:

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

**2.2. Thu thập số liệu:** lâm sàng, hồ sơ bệnh án.

**2.3. Các chỉ số nghiên cứu:** nơi sống; thể bệnh; Hb khi vào viện, Ferritin huyết thanh.

### 2.4. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán:

2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán thể bệnh dựa vào đột biến gen globin [2][3]:

- $\beta$ -thalassemia thể nặng:  $\beta^0/\beta^0$ .
- $\beta$ -thalassemia thể trung bình:  $\beta^0/\beta^+$ .
- $\beta$ -thalassemia/HbE :  $\beta^0/\beta^E$ ,  $\beta^+/ \beta^E$ .
- $\alpha$ -thalassemia:  $\alpha^0/\alpha^+$ .

2.4.2. Phân loại mức độ quá tải sắt dựa vào nồng độ Ferritin huyết thanh theo tiêu chuẩn của Liên đoàn Thalassemia quốc tế [3]: Ferritin huyết thanh  $\leq 600$  ng/ml: bình thường

Ferritin huyết thanh trong khoảng 601 – 1000 ng/ml: quá tải sắt nhẹ

Ferritin huyết thanh trong khoảng 1001 – 2500 ng/ml: quá tải sắt trung bình

Ferritin huyết thanh  $> 2.500$ ng/ml: quá tải sắt nặng.

2.4.3. Phân loại mức độ thiếu máu dựa vào nồng độ Hb [2]:

Hb  $\geq 90$  g/l: Thiếu máu mức độ nhẹ

Hb trong khoảng 70 -  $< 90$ g/l: Thiếu máu mức độ trung bình

Hb  $< 70$ g/l: Thiếu máu mức độ nặng

**2.5. Các xét nghiệm và phương tiện sử dụng trong nghiên cứu:**

- Tổng phân tích tế bào máu bằng nguyên lý Laser trên máy đếm tế bào tự động.

- Định lượng nồng độ Ferritin huyết thanh bằng phương pháp hóa phát quang miễn dịch trên máy AU, hãng Beckman.

- Xác định thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật HPLC trên máy Ultra<sup>2</sup>, hãng Trinity Biotech.

- Xác định đột biến gen globin bằng phương pháp PCR và phương pháp giải trình tự gen Sanger.

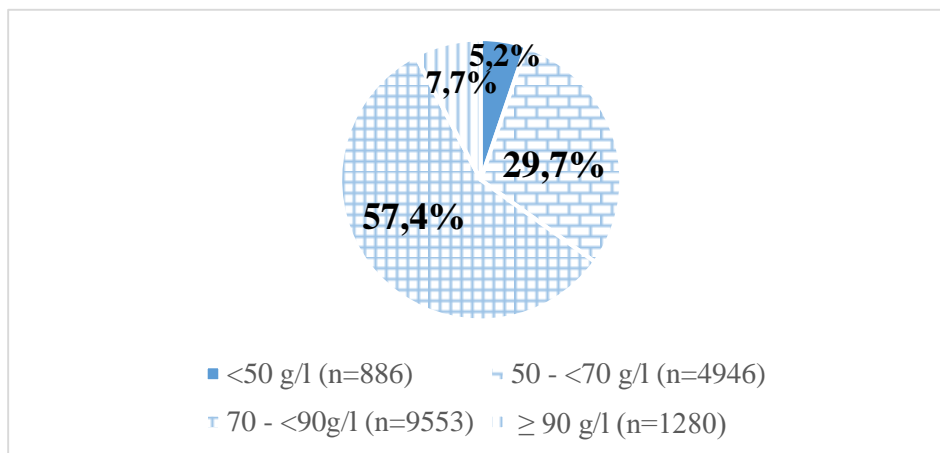
**2.6. Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Độ tuổi bệnh nhân thalassemia theo thể bệnh**

Thể bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Độ tuổi trung bình (min – max)
$\beta$ thalassemia mức độ nặng (1)	536	18,8	8,5 ± 5,2 (1 – 29)
$\beta$ thalassemia mức độ trung bình (2)	208	7,3	23,1 ± 15,3 (1 – 65)
$\beta$ -thalassemia/ HbE (3)	1578	55,5	20,0 ± 13,2 (1 – 65)
$\alpha$ -thalassemia (4)	523	18,4	30,2 ± 18,3 (1 -89)
<b>Tổng cộng</b>	<b>2.845</b>	<b>100</b>	<b>P (1),(2) &lt; 0,05</b> <b>P (1),(3) &lt; 0,05</b> <b>P (1),(4) &lt; 0,05</b>

**Nhận xét:**  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng chiếm 18,8%,  $\beta$ -thalassemia/HbE chiếm 55,5%. Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có độ tuổi trung bình là 8,5, cao nhất là 29 tuổi. Bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia có độ tuổi trung bình là 30,2 tuổi.



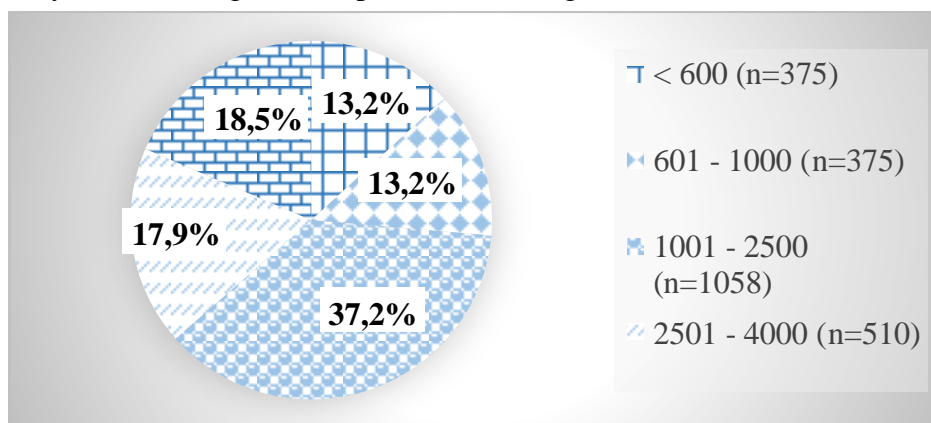
**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các mức độ Hb ở bệnh nhân khi vào viện**

**Nhận xét:** Mức Hb 70-90 g/l gặp nhiều nhất, chiếm tỷ lệ là 57,4%. Có 5,2% số lượt bệnh nhân vào viện có mức Hb thấp dưới 50g/l.

**Bảng 3.2. Nồng độ Hb và Ferritin huyết thanh của bệnh nhân khi vào viện**

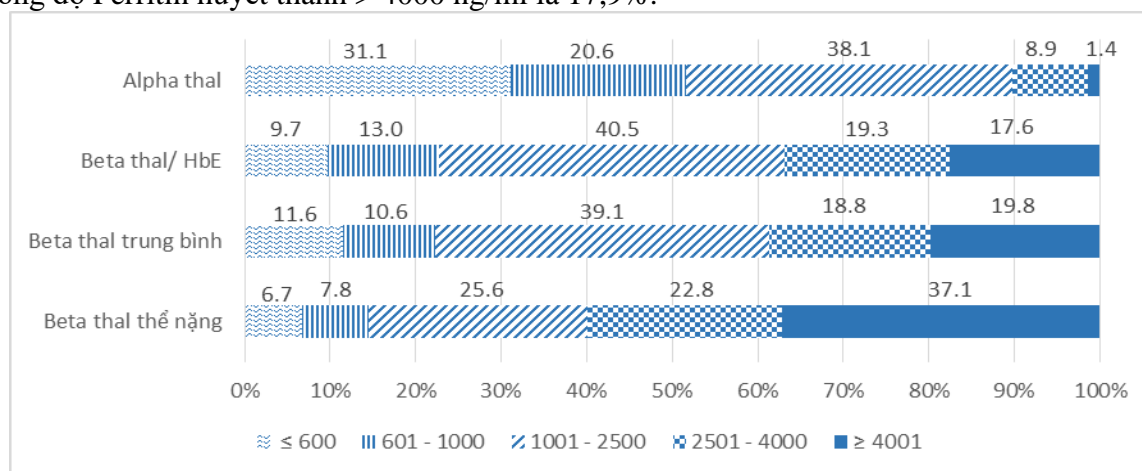
Thể bệnh	Hb (g/l)	Ferritin huyết thanh (ng/ml)
$\beta$ thalassemia mức độ nặng	<b>66,2 ± 12,4</b> (21,0 – 106,0)	<b>3.521,5 ± 2334,3</b> (85,7 – 11.259,9)
$\beta$ thalassemia mức độ trung bình	74,5 ± 12,6 (36,5 – 107,7)	2.406,9 ± 1724,8 (48,0 – 8.176,4)
$\beta$ -thalassemia/ HbE	72,2 ± 10,2 (24,0 – 110,0)	2.397,7 ± 1820,7 (23,0 – 10.100,0)
$\alpha$ -thalassemia	<b>81,1 ± 11,7</b> (37,5 – 130,2)	<b>1.216,5 ± 998,9</b> (27,0 – 6.340,5)

**Nhận xét:** Nồng độ Hb khi vào viện của bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng là thấp nhất với trung bình là 66,2 g/l, và nồng độ Ferritin huyết thanh trung bình cao nhất là 3.521,5 ng/ml. Nhóm bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia có nồng độ trung bình Hb cao nhất là 81,1 g/l và nồng độ Ferritin huyết thanh trung bình thấp nhất 1.216,5 ng/ml.



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các mức độ Ferritin huyết thanh**

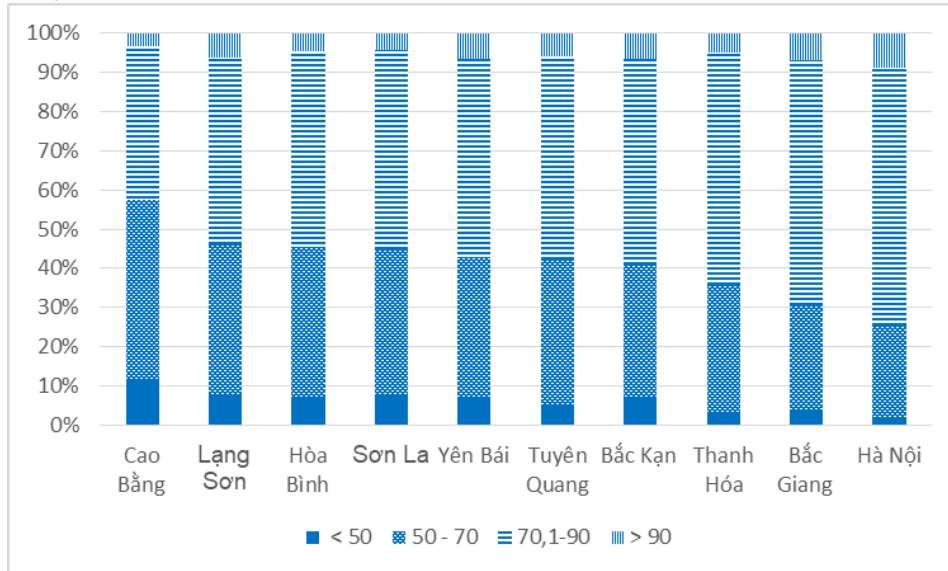
**Nhận xét:** Có 36,4% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh >2500 ng/ml, trong đó nồng độ Ferritin huyết thanh > 4000 ng/ml là 17,9%.



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các mức độ Ferritin theo thể bệnh**

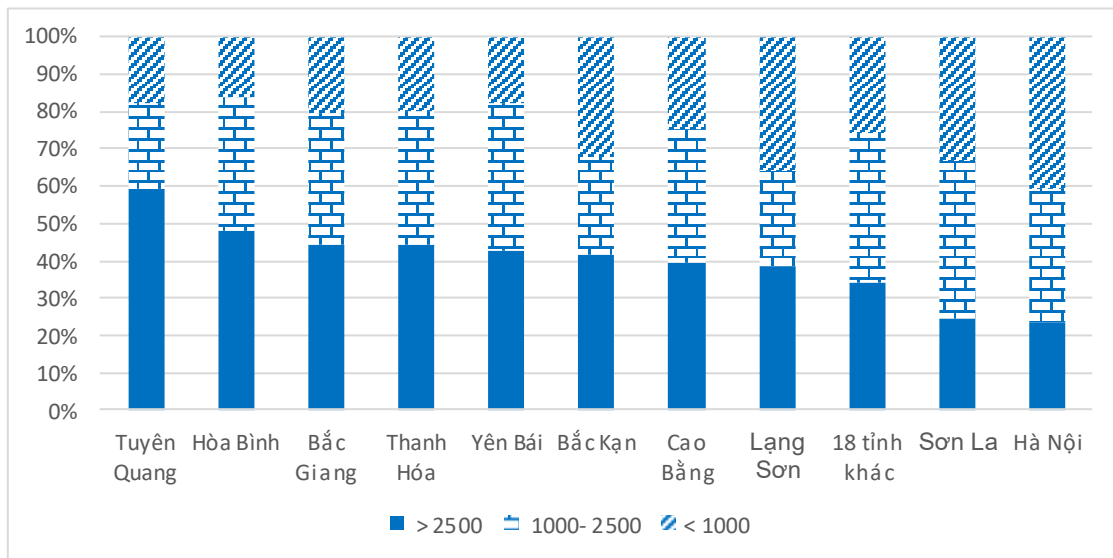


**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có tới 59,9% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500ng/ml. Trong khi đó ở nhóm bệnh nhân  $\alpha$ - thalassemia tỷ lệ này chỉ có 10,3%.



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các mức độ Hb của bệnh nhân thalassemia theo các tỉnh**

**Nhận xét:** Tỷ lệ số lần bệnh nhân thalassemia có Hb dưới 70g/l cao nhất ở nhóm bệnh nhân từ tỉnh Cao Bằng (57,6%), Lạng Sơn (46,2%), Hòa Bình (45,1%), Sơn La (44,8%), Yên Bái (42,9%), ... thấp nhất là Hà Nội với tỷ lệ 25,2%.



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ mức độ Ferritin huyết thanh ở bệnh nhân thalassemia theo tỉnh**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500ng/ml cao nhất ở tỉnh Tuyên Quang (59,2%), tiếp đến là Hòa Bình (48%), Bắc Giang (44,6%), Thanh Hóa (44,5%),... thấp nhất là Hà Nội với 23,5%.

#### IV. BÀN LUẬN

Nguyên tắc điều trị cơ bản của bệnh Thalassemia là truyền máu định kỳ đầy đủ và thải sắt thường xuyên liên tục. Theo phác đồ điều trị của Bộ Y tế cũng như khuyến cáo của Liên đoàn Thalassemia Quốc tế, với bệnh nhân thalassemia mức độ nặng, tốt nhất là khi vào viện bệnh nhân có nồng độ Hb trước khi truyền máu là 90g/l; còn đối với thể bệnh trung bình và nhẹ, chỉ cần nhắc truyền máu khi Hb dưới 70g/l hoặc khi có kèm theo vấn đề khác về sức khỏe [3][4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy có đến 5,2% số lần bệnh nhân vào viện có Hb dưới 50g/l và 29,7% số lần bệnh nhân vào viện có Hb 50-70 g/l (Biểu đồ 3.1). Nồng độ Hb trung bình của các nhóm  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng,  $\beta$ -thalassemia mức độ trung bình,  $\beta$ -thalassemia/HbE và  $\alpha$ -thalassemia lần lượt là 66,2g/l, 74,5g/l, 72,2g/l và 81,1g/l (Bảng 3.2). Như vậy, những bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng đã không được chăm sóc tốt, chỉ khi thiếu máu nặng, bệnh nhân mới vào viện điều trị. Thực trạng này cũng phổ biến ở Bệnh viện TW Huế năm 2009, với 44,6% bệnh nhân vào viện có Hb dưới 60g/l [5]. Với mức Hb thấp như vậy không chỉ ảnh hưởng đến sức khỏe mà còn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cũng như tuổi thọ của người bệnh [3][7].

Như ta đã biết trong 1 ml khối hồng cầu có 1mg sắt, vì vậy với bệnh nhân thalassemia phải điều trị truyền máu nhiều lần sẽ có nguy cơ bị quá tải sắt nhanh chóng. Theo phân loại mức độ quá tải sắt của Liên đoàn Thalassemia quốc tế, với nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500 ng/ml thì được xếp là quá tải sắt nặng và có nguy cơ bị biến chứng tại các cơ quan [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 36,4% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500 ng/ml (Biểu đồ 3.2).

Có tới 59,9% bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có nồng độ Ferritin huyết thanh

> 2500 ng/ml, thậm chí có 37,1% bệnh nhân có Ferritin > 4000 ng/ml (Biểu đồ 3.3). Trong khi bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có độ tuổi thấp nhất là 8,5 tuổi (Bảng 3.1). Điều này là do bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có tình trạng thiếu máu nặng được phát hiện rất sớm có khi chỉ vài tháng sau sinh, bệnh nhân phải truyền máu từ khi tuổi đời còn rất nhỏ; hơn nữa tình trạng sinh máu không hiệu lực khiến cho nồng độ Hb thấp nên bệnh nhân ở nhóm này phải truyền máu với số lượng lớn hơn, tần suất dày hơn những bệnh nhân ở các thể bệnh khác. Đồng thời do chỉ định điều trị của thuốc thải sắt hiện nay mới chỉ khuyến cáo dùng cho bệnh nhân trên 6 tuổi đối với thuốc dùng đường uống và trên 3 tuổi đối với thuốc dùng đường tiêm, nên bệnh nhân đã không được thải sắt sớm. Nghiên cứu của Hishamshah tại Malaysia năm 2018, có 26,53% bệnh nhân thalassemia có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500 ng/ml [6]. Nghiên cứu ở Nam Ấn Độ năm 2020 trên 1.087 bệnh nhân thalassemia mức độ nặng, có 21,19% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 4000 ng/ml; 41,9% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh trong khoảng 2000 – 4000 ng/ml [7]. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân thalassemia bị quá tải sắt cao hơn so với nghiên cứu ở Malaysia và Ấn Độ.

Kết quả ở biểu đồ 3.4 ta thấy tỷ lệ số lần bệnh nhân khi vào viện có nồng độ Hb thấp dưới 70 g/l gặp chủ yếu ở các tỉnh miền núi phía Bắc. Cụ thể ở nhóm bệnh nhân Cao Bằng là 57,6%, Lạng Sơn (46,2%), Hòa Bình (45,1%), Sơn La (44,8%), Yên Bái (42,9%),... Hà Nội có 25,2% số lần bệnh nhân vào viện có Hb < 70g/l.

Biểu đồ 3.5 cho thấy, tỷ lệ khá cao bệnh nhân ở các tỉnh vùng sâu vùng xa có tình trạng quá tải sắt nặng (nồng độ Ferritin huyết thanh > 2500 ng/ml) như bệnh nhân từ Tuyên Quang (59,2%), Hòa Bình (48%), Bắc Giang (44,6%), Thanh Hóa (44,5%),... thấp

nhất là Hà Nội với 23,5%.

Từ nghiên cứu này ta thấy có một tỷ lệ cao bệnh nhân có quá tải sắt nặng và nồng độ Hb thấp < 70 g/l khi vào viện, điều này cho thấy rằng hiện nay vẫn còn rất nhiều bệnh nhân không được tiếp cận với những phương pháp điều trị đầy đủ và kịp thời. Nguyên nhân có thể là do các thể bệnh nặng như  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng hay  $\beta$ -thalassemia/HbE gặp chủ yếu ở các dân tộc thiểu số, họ sinh sống chủ yếu tại tỉnh miền núi với điều kiện kinh tế eo hẹp, mạng lưới giao thông chưa phát triển cũng như nhận thức của người dân còn nhiều hạn chế. Kết quả từ những con số thống kê trên cho thấy một tình trạng rất đáng báo động đến chất lượng dân số, đặc biệt là với người bệnh thuộc dân tộc thiểu số. Chính vì vậy, cần có sự chung tay của toàn xã hội để hạn chế trẻ sinh ra bị bệnh Thalassemia mức độ nặng đồng thời ngành y tế cũng cần tạo điều kiện hơn nữa để những bệnh nhân thalassemia ở tất cả các tỉnh có thể được tiếp cận điều trị tốt nhất và thuận lợi nhất.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 2.845 bệnh nhân thalassemia điều trị tại VHHTMTW năm 2020, chúng tôi nhận thấy, bệnh nhân có ở tất cả các thể bệnh, các mức độ bệnh. Có sự khác nhau về các mức độ quá tải sắt cũng như nồng độ Hb khi vào viện của các thể bệnh, cụ thể:

- 36,4% bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2.500 ng/ml trong đó > 4000 ng/ml là 17,9% và tập trung chủ yếu ở nhóm bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng.

- Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mức độ nặng có nồng độ Ferritin trung bình cao nhất là 3.521 ng/ml, nồng độ Hb trung bình khi vào viện lại là thấp nhất khi Hb chỉ là 66,2g/l.

- Bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia có nồng độ

Ferritin huyết thanh là thấp nhất và nồng độ Hb là cao nhất, lần lượt là 1.216,5ng/ml và 81,1g/l.

- Số lần bệnh nhân vào viện có nồng độ Hb < 70g/l gặp ở 57,6% bệnh nhân từ Cao Bằng, 46,2% từ Lạng Sơn và 45,1% từ Hòa Bình; tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ Ferritin huyết thanh > 2.500ng/ml là 59,2% bệnh nhân ở Tuyên Quang, 48% bệnh nhân từ Hòa Bình. Hà Nội là thành phố có cả 2 tỷ lệ trên thấp nhất trong nhóm nghiên cứu, lần lượt là 25,2% và 23,5%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quang Vinh và Nguyễn Hà Thanh (2018)**. Bệnh Hemoglobin di truyền. Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 204-233.
2. **Modell B. và Darlison M. (2008)**. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health organ, 86(6), 480-487.
3. **Cappellini MD., Cohen A., Androulala E. et al (2008)**. Guidelines for the clinical management of thalassemia. Thalassemia International Federation, 2<sup>nd</sup> edition.
4. **Phan Thị Thùy Hoa (2010)**. Nghiên cứu một số đặc điểm bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện trung ương Huế. Tạp chí Y học Việt Nam tháng 9 – số 2/2010, trang 92 - 96.
5. **Musallam K.M., Rivella S., Vichinsky E. et al. (2013)**. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica, 98(6), 833–844.
6. **Hishamshah Mohd Ibrahim et al (2018)**, Observational study on the current status of thalassemia in Malaysia: a report from the Malaysian Thalassemia Registry.
7. **Rakesh Dhanya (2020)**. Life expectancy and risk factors for early death in patients with severe thalassemia syndromes in South India. The American Society of Hematology, VOLUME 4, NUMBER 7.

## BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ GHEP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI ĐIỀU TRỊ BỆNH BETA THALASSEMI THỂ NẶNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW TỪ 2015 ĐẾN 2020

Đặng Thị Vân Hồng, Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh,  
Nguyễn Thị Thu Hà, Vũ Hải Toàn, Trần Ngọc Quý,  
Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí(\*)

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Thalassemia là bệnh di truyền do giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi globin. Bệnh có thể chữa khỏi bằng phương pháp ghép tế bào gốc đồng loài. Ở viện Huyết học – Truyền máu trung ương đã và đang phát triển ghép tế bào gốc điều trị bệnh Thalassemia để điều trị cho bệnh nhân Thalassemia thể nặng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh Beta thalassemia thể nặng. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu can thiệp loạt ca bệnh. **Kết quả nghiên cứu:** 12 bệnh nhân Beta thalassemia thể nặng được ghép tế bào gốc đồng loài, nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng, máu dây rốn cùng huyết thống và máu ngoại vi hòa hợp hoàn toàn, máu ngoại vi hòa hợp một nửa (ghép Haplotype). Liều tế bào CD34 của ghép máu dây rốn cùng huyết thống là  $2,325 \times 10^5$  tế bào/kg cân nặng, của nhóm ghép dây rốn cộng đồng là  $7,3 \times 10^5$  tế bào/kg cân nặng. Liều tế bào CD34 từ máu ngoại vi trung bình  $10,9 \times 10^5$  tế bào/kg cân nặng. Có 7/12 bệnh nhân mọc mảnh ghép tốt với chimerism có thể hỗn hợp hoặc hoàn toàn và sau ghép không phụ thuộc truyền máu. Thời gian sống không bệnh dài nhất đến thời điểm hiện tại

là 49 tháng. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc đem lại cơ hội điều trị khỏi bệnh Beta thalassemia. Tuy nhiên có một số biến chứng chính gây thất bại ghép như: thất bại mọc mảnh ghép, nhiễm trùng...

**Từ khóa:** Ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh Thalassemia, điều trị beta thalassemia thể nặng.

### SUMMARY

#### INITIAL ASSESSMENT OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR TREATMENT OF MAJOR BETA THALASSEMI AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2015 TO 2020

Thalassemia is the most common hereditary red blood cell disorder which causes anemias due to defective genes that code for globin proteins synthesis. The patient with thalassemia can be cured by method of allogeneic stem cell transplantation. At the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, we have been developing this method to treat thalassemia patient. **Objectives:** To evaluate primary outcomes of allogeneic stem cell transplantation for beta thalassemia major patient. **Method:** Interventional study based on case series. **Results:** 12 patients with beta thalassemia major were transplanted allogeneic stem cells, the sources of stem cell were from unrelated or

(\*)Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương  
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Hồng  
Email: hongdtv.nihbt@gmail.com  
Ngày nhận bài: 08/4/2021  
Ngày phản biện khoa học: 08/4/2021  
Ngày duyệt bài: 17/4/2021

related cord blood or peripheral stem cell from matched HLA and haploidentical donor

The averaged CD34-cell dose of related and unrelated cord blood units were  $2,325 \times 10^5$  cells / kg and  $7.3 \times 10^5$  cells / kg, respectively. The dose of peripheral blood stem cell averaged  $10.9 \times 10^5$  cells / kg. There were 7/12 patients in our study had engraftment with mixed or full chimerism so that they did not need blood transfusion after transplantation. Until now, the longest follow up of the patient without illness is up to 49 months.

**Conclusion:** Allogeneic stem cell transplant can give a chance to cure for beta thalassemia major patient. However, there were some major complications post transplant such as: graft failure, severe infection and GVHD.

**Keywords:** Allogeneic Stem cell transplant for Beta thalassemia, treatment major beta thalassemia

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một bệnh rối loạn di truyền bẩm sinh phổ biến nhất trên thế giới do không tổng hợp hay thiếu hụt các chuỗi globin. Truyền máu và thải sắt hiện tại đang là phương pháp điều trị phổ biến nhất đối với các trường hợp bị bệnh. Tuy nhiên, đây chỉ là biện pháp điều trị triệu chứng và không giúp bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn, chi phí cao, chất lượng cuộc sống thấp. Ghép tế bào gốc (TBG) đồng loài hiện nay là phương pháp duy nhất được xác định chữa khỏi bệnh có hiệu quả cho bệnh nhân  $\beta$  thalassemia [1]. Việc áp dụng ghép tế bào gốc ngày càng tăng và kết quả cũng được cải thiện đáng kể so với ba thập kỷ qua thể hiện hơn 90% bệnh nhân được sống nhờ ghép tế bào gốc và 80% sống không bệnh khoảng [2]. Như vậy, với điều kiện tại Việt Nam, ghép tế bào gốc đồng loài vẫn là phương pháp thích hợp nhất cho Thalassemia thể nặng. Việc nghiên cứu kết

quả ghép tế bào gốc đồng loài cho nhóm bệnh nhân này có ý nghĩa rất quan trọng. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: “*Bước đầu đánh giá kết quả của ghép tế bào gốc đồng loài cho bệnh nhân Beta thalassemia thể nặng tại viện Huyết học-Truyền máu trung ương từ năm 2015 đến 2020*” với mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài điều trị bệnh Beta thalassemia thể nặng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu:** 12 bệnh nhân được chẩn đoán Beta thalassemia thể nặng (Beta Thalassemia major) (bao gồm cả Beta thalassemia/HbE) được điều trị bằng ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn, máu ngoại vi tại khoa Ghép Tế bào gốc, viện Huyết học – Truyền máu trung ương từ 2015 đến 2020.

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu:

✓ Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp loại ca bệnh.

✓ Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

✓ Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: bệnh nhân bị bệnh Beta thalassemia thể nặng bao gồm cả Beta thalassemia/HbE. Bệnh nhân có đủ điều kiện sức khỏe để tiến hành ghép, không ở trong tình trạng bệnh lý cấp tính (suy tim, suy thận, suy gan, nhiễm trùng nặng...),

✓ Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu dây rốn; máu ngoại vi: nguồn tế bào gốc từ ngân hàng máu dây rốn cộng đồng, hòa hợp tối thiểu 4/6 locus HLA-A, -B và -DR (độ phân giải cao) với bệnh nhân, liều tế bào: tối thiểu  $2 \times 10^7$  tế bào có nhân (TBCN)/kg và  $0,8 \times 10^5$  tế bào CD34+ (TBCD34)/kg, không có nguy cơ bị ảnh hưởng bởi kháng thể anti-HLA trong huyết thanh bệnh nhân.

✓ Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 12 năm 2020.

✓ Tiêu chuẩn về mọc mảnh ghép:

- Đánh giá về sinh học phân tử bằng kỹ thuật PCR định lượng, đánh giá 1 lần/tháng trong năm đầu tiên với mức độ mọc mảnh ghép được chia như sau: < 5% tế bào của người cho là thất bại ghép hay thải ghép; 5%-95% là mảnh ghép hỗn hợp; >95% là mọc mảnh ghép hoàn toàn.

✓ Các thông số nghiên cứu: đặc điểm bệnh nhân (tuổi, giới, thể bệnh); đặc điểm của đơn vị máu dây rốn (mức độ hòa hợp HLA, liều tế bào, hòa hợp nhóm máu, giới tính); kết quả mọc mảnh ghép; biến chứng sau ghép;

✓ Thu thập và xử lý số liệu:

Tính các tỷ lệ %, trên phần mềm SPSS 16.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu và nguồn tế bào gốc.

**Bảng 3.1 Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm		Giá trị
Số bệnh nhân nghiên cứu		12
Tuổi (trung bình) (khoảng) năm		5 (3-7)
Giới tính (nam:nữ) (số bệnh nhân)		9:3
<b>Thể bệnh:</b>	Beta thalassemia major	6
	Beta thalassemia/HbE	6
<b>Nhóm nguy cơ</b>		
Nhóm nguy cơ trung bình (Class 2 theo Lucarelli)		12/12
<b>Mức độ hòa hợp HLA:</b>	Hòa hợp 6/6	8
	Hòa hợp 5/6	3
	Hòa hợp 5/10	1
<b>Liều CD34</b>		
CD34 MDR cùng huyết thống: trung bình (khoảng) (Đơn vị liều: $\times 10^5$ TB/kg cân nặng)		2,3 (1,8 – 2,8)
CD34 MDR không cùng huyết thống: trung bình, (Đơn vị liều : $\times 10^5$ TB/kg cân nặng)		7,2 (5,2 – 9,2)
CD34 máu ngoại vi, trung bình (khoảng), Đơn vị liều: ( $\times 10^5$ TB/kg cân nặng)		10,8 (9,2 -14)
<b>Nguồn tế bào gốc</b>		
Máu dây rốn cùng huyết thống (Bn số 1, 3, 7, 9)		4
Máu dây rốn không cùng huyết thống (BN số 2, 4, 5)		3
Máu ngoại vi cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA (BN số 6, 8, 10, 12)		4
Máu ngoại vi HLA phù hợp tối thiểu 50% (BN số 11)		1

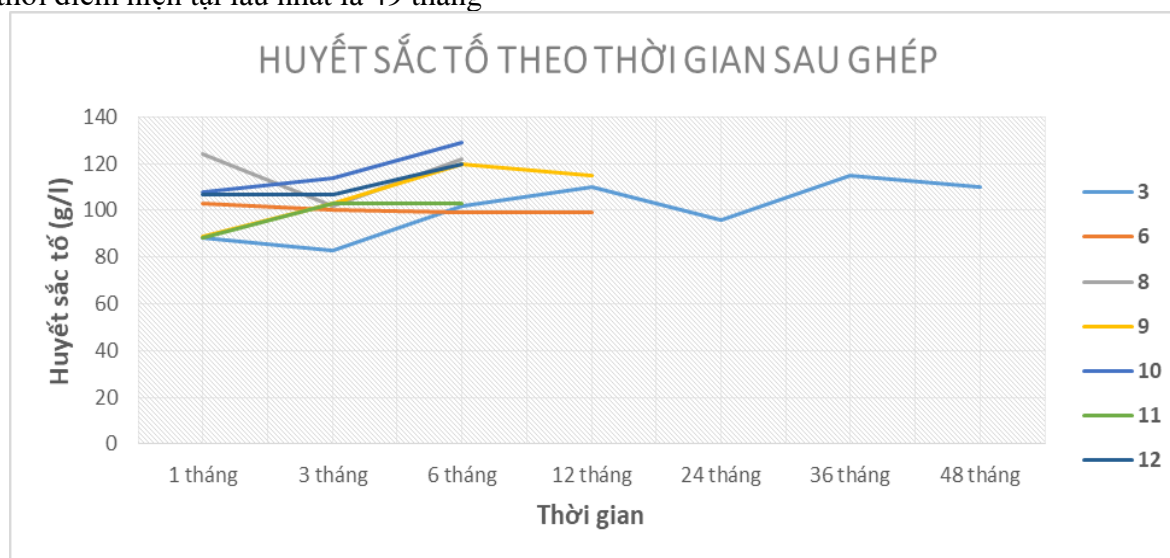
**Nhận xét:** Trong 12 bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài: có 6 ca là Beta Thalassemia thể nặng 6 ca Beta thalassemia/HbE, tất cả đều thuộc nhóm nguy cơ trung bình (Class 2). Và có 11 bệnh nhân ghép đồng loài HLA phù hợp hoàn toàn, có 1 trường hợp ghép nửa thuận hợp (Haplotype). 4 BN nguồn TBG từ máu dây rốn cùng huyết thống, 3 BN từ máu dây rốn không cùng huyết thống, 5 BN nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi.

### 3.2 Đặc điểm về mảnh ghép

**Bảng 3.2: Đặc điểm mọc mảnh ghép và biến chứng sau ghép**

Tỷ lệ bệnh	Chỉ số
Tỷ lệ Bn mọc mảnh ghép( số Bn mọc/tổng Bn)	7/12
<b>Chimerims (xét nghiệm mọc mảnh ghép)</b>	
Hỗn hợp (Bn số 3, 6)	2/7
Hoàn toàn (BN số 8, 9, 10, 11, 12)	5/7
<b>Biến chứng trong và sau ghép</b>	
Không mọc mảnh ghép	5/12
Nhiễm khuẩn	6/12
CMV tái hoạt động	1/12
Ghép chống chủ mạn (cGvHD) ở gan và da	1/12
Tử vong( do nhiễm E.coli)	1/12
Thời gian sống lâu nhất (tháng)	49

**Nhận xét:** trong 12 ca ghép có 7 ca mọc, trong đó có 2 ca hiện tượng hỗn hợp mảnh ghép, 5 ca mọc có mảnh ghép hoàn toàn. Biến chứng chủ yếu là nhiễm khuẩn. Thời gian sống đến thời điểm hiện tại lâu nhất là 49 tháng



**Biểu đồ 3.1: Đặc điểm huyết sắc tố theo thời gian của nhóm Bn mọc mảnh ghép**

**Nhận xét:** các bệnh nhân mọc mảnh ghép huyết sắc tố ổn định ở mức cao và không phụ thuộc truyền máu.

#### IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc đồng loài được áp dụng từ năm 1980 cho đến nay đã mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh lý di truyền Thalassemia [2]. Nghiên cứu này 12 bệnh nhân được ghép tế bào gốc đều dưới 10 tuổi, nhóm nguy cơ là class II nên tỷ lệ thành công sẽ cao. Theo tác giả Guido Lucarelli năm 2012 chỉ định ghép cho các bệnh nhân Thalassemia càng nhỏ tuổi và nhóm nguy cơ càng thấp thì tỷ lệ thành công càng cao [1].

Trong bệnh Thalassemia nguồn tế bào gốc rất đa dạng có thể từ máu ngoại vi cùng huyết thống, máu dây rốn cùng huyết thống, máu dây rốn cộng đồng và gần đây thì nguồn tế bào gốc mở rộng hơn đó là từ những người có HLA hợp 50% trở lên là có thể ghép được. Chính vì vậy cơ hội tìm nguồn tế bào gốc (như từ bố mẹ hoặc anh/chị em) điều trị bệnh càng được mở rộng, cơ hội điều trị khỏi bệnh cho các bệnh nhân đủ điều kiện ghép sẽ càng ngày càng nhiều hơn [1], [3]. Máu dây rốn cộng đồng là nguồn tế bào gốc thay thế phù hợp cho những trường hợp không có người cho cùng huyết thống và ưu điểm của nguồn này vì nó có khả năng khá cao nhờ yêu cầu hòa hợp HLA chỉ từ 4/6 locus; không đòi hỏi chặt chẽ như ghép từ người hiến nguồn TBG là máu ngoại vi (cần tối thiểu 5/6 locus)[4].

Theo bảng 3.1 các bệnh nhân nghiên cứu có 6/12 ca ghép nguồn tế bào gốc là máu dây rốn, trong đó có 3 ca từ máu dây rốn cộng đồng, 3 ca cùng huyết thống. Ở nhóm nguồn tế bào gốc là máu dây rốn cùng huyết thống mọc 2 ca, không mọc mảnh ghép 2 ca. Vấn đề không mọc mảnh ghép có thể do tế bào gốc từ máu dây rốn non trẻ và hạn chế về

mật thể tích và liều tế bào gốc nên ảnh hưởng đến việc mọc mảnh ghép và cũng có thể giai đoạn đầu phác đồ điều kiện hoá chúng tôi áp dụng chưa đủ mạnh, và đây là bệnh nhân có nguy cơ thải ghép cao [5], [6]. Và thời gian ghép của nhóm đối tượng này từ năm 2015 đến 2018 có thể do điều kiện về cơ sở vật chất lúc đó chưa đủ hoặc có thể do kinh nghiệm còn chưa nhiều nên tỷ lệ thành công thấp. Gần đây, Viện đã trang bị cơ sở vật chất tương đối đầy đủ, kinh nghiệm có nhiều hơn và được sự hợp tác của các chuyên gia hàng đầu từ Nhật, Mỹ nên hiệu quả điều trị tốt hơn. Đối với 5 trường hợp ghép nguồn TBG từ máu ngoại vi: 4 trường hợp HLA hợp hoàn toàn đều mọc và thời gian hết phụ thuộc truyền máu sau ghép từ 10 đến 18 ngày. 1 trường hợp ghép Halotype HLA hợp 5/10 cũng mọc mảnh ghép tốt. Do nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi có ưu thế là liều cao hơn, tế bào trưởng thành nên việc mọc mảnh ghép sẽ nhanh hơn và khả năng bị thải ghép sẽ thấp hơn sẽ giúp cho bệnh nhân tránh được tình trạng nhiễm trùng nhiều hơn do thời gian mọc khá nhanh [1].

Theo biểu đồ 3.1 ta thấy có 7/12 ca ghép thành công thì sau khi ghép lượng huyết sắc tố của các bệnh nhân đều cải thiện đáng kể dao động từ 85 g/l đến 110 g/l và không phụ thuộc vào truyền máu. Đây là một trong những chỉ số quan trọng để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị này. Và cho đến thời điểm hết năm 2020 các bệnh nhân đều ổn định và không phải truyền máu. Theo tác giả (Andreani et al. 2011a) thì hỗn hợp mảnh ghép có thể ảnh hưởng đến lượng huyết sắc tố của bệnh nhân [1]. Trong 7 bệnh nhân ghép thành công thì có 2 /7 trường hợp



có hiện tượng hỗn hợp mảnh ghép, 5/7 trường hợp mảnh ghép mọc ổn định hoàn toàn, nhưng cả 7/7 trường hợp này đều duy trì mức huyết sắc tố ổn định không phải truyền máu. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới là trong bệnh lý Thalassemia có thể có tồn tại hỗn hợp mảnh ghép nhưng không ảnh hưởng gì tới hiệu quả ghép. Theo (Lucarelli et al. 2002) tỷ lệ hỗn hợp mảnh ghép được đánh giá ở 335 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loại từ người cho cùng huyết thống phù hợp HLA sau ghép 2 tháng là 32,2%. Cũng theo tác giả (Andreani et al. 1996, 2000) trong 227 bệnh nhân mọc mảnh có nguồn tế bào gốc là máu ngoại vi phù hợp HLA hoàn toàn thì có: 108 ca là hỗn hợp mảnh và trong 108 ca đó có 35 ca (chiếm 32,4%) ca thải ghép do vậy hiện tượng hỗn hợp mảnh ghép là một trong những nguy cơ gây thải ghép ở bệnh nhân Thalassemia [7].

Theo tác giả (Lucarelli và cộng sự năm 2012) theo dõi dọc 107 bệnh nhân ghép tế bào gốc từ năm 1988 đến 1996 (8 năm) thì thời gian sống không bệnh sau khi ghép tế bào gốc đồng loại thành công dựa trên phân loại nhóm nguy cơ thời gian sống không bệnh lần lượt là 90%, 84% và 78% cho bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ class I, II và III [1], [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 7 bệnh nhân ghép thành công đến thời điểm hiện tại có thời gian sống không bệnh lâu nhất là 49 tháng và bệnh nhân ghép gần đây nhất là 3 tháng.

Một số biến chứng hay gặp trong ghép Thalassemia như sau: Theo bảng 3.2 thì: trong 12 bệnh nhân nghiên cứu: có 5 bệnh nhân không mọc mảnh ghép. Có 6 bệnh nhân

nhiễm khuẩn huyết, trong đó có 1 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng (nhiễm E.coli) và tử vong, 5 ca còn lại đều đáp ứng với kháng sinh. Nguyên nhân nhiễm khuẩn ở đây có thể do bệnh nhân Thalassemia có tủy tăng sinh rất mạnh nên việc dùng phác đồ điều kiện hóa mạnh để diệt tủy, ở giai đoạn giảm sâu có thể bệnh nhân sẽ có nguy cơ nhiễm khuẩn nhiều hơn. Vấn đề nhiễm khuẩn là nguyên nhân tử vong hay gặp trong nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc. Tuy nhiên đối với bệnh nhân Thalassemia thì tỷ lệ nhiễm khuẩn ít hơn, nhẹ hơn so với các bệnh ác tính khác bởi vì bệnh nhân Thalassemia không phải trải qua những đợt điều trị hóa chất nhiều như trong các bệnh lý ác tính mà chỉ điều trị hóa chất trước ghép và trong quá trình ghép nên tỷ lệ nhiễm trùng cũng giảm hẳn so với nhóm bệnh lý ác tính. Tỷ lệ CMV tái hoạt động gặp 1/12 ca, ghép chống chủ mạn gặp 1/12 có biểu hiện ở da và gan[9]. Khi mảnh ghép mọc nó trở thành một yếu tố dị nguyên bắt đầu tăng sinh ở người nhận, một phản ứng miễn dịch ghép giữa người cho và người nhận đó gọi là bệnh ghép chống chủ (GVHD). GVHD có thể ảnh hưởng đến một hoặc nhiều cơ quan ở các mức độ khác nhau, trong đó thường xuyên bị ảnh hưởng nhất là da, đường tiêu hóa và gan. GVHD là một biến chứng nghiêm trọng của việc cấy ghép tủy xương và có thể gây tử vong; do đó, việc sử dụng dự phòng bằng thuốc ức chế miễn dịch là một phần quan trọng của quá trình xử lý trước và sau ghép tế bào gốc đồng loại[1].

Kết quả ghép tế bào gốc nói chung và ghép đồng loại điều trị bệnh Thalassemia nói riêng tại Việt Nam bước đầu thành công và đang phát triển mang lại cơ hội khỏi bệnh,

nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả bước đầu ghép tế bào gốc đồng loài cho 12 bệnh nhân Beta Thalassemia thể nặng tại viện Huyết học – Truyền máu trung ương như sau:

1. Có 7/12 Bn được khỏi bệnh không cần truyền máu.

2. Một số biến chứng chính: thất bại mọc mảnh ghép, nhiễm trùng là nguyên nhân chính gây thất bại ghép.

## VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục thực hiện điều trị ghép TBG đồng loài cho bệnh nhân Thalassemia thể nặng.

Nguồn TBG và kiểu ghép nên được khuyến cáo: máu dây rốn hoặc máu ngoại vi cùng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA; hoặc ghép nửa hoà hợp từ người nhà cùng huyết thống

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Guido Lucarelli, Antonella Isgro và Pietro Sodani (2012)**, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia", Cold Spring Harbor Laboratory Press.
2. **Emanuele Angelucci và Federica Pilo (December 03, 2009)**, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Related Disorders", MEDITERRANEAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES.
3. **UsanaratAnurathapan, SuradejHongeng,**

**SamartPakakasama và các cộng sự. (2020)**, "Hematopoietic StemCell Transplantationfor Severe Thalassemia Patientsfrom Haploidentical Donors Usinga Novel Conditioning Regimen", Biologyof Bloodand Marrow Transplantation.

4. **JR Pasweg, BH Baldomero và et al P Bader (2016)**, "Hematopoietic stem cell transplantaion in Eurpe 2014: more than 4000 transplan annually", Bone Marrow Transplantation, tr. p 1-7.
5. **Changcheng Zheng, Baolin Tang và et al Wen Yao (2013)**, "Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Stage", Biol Blood Marrow Transplant., tr. p. 1708-12.
6. **William Tse và and Mary J. Laughlin (2005)**, "Umbilical Cord Blood Transplantation: A New Alternative Option", Hematology Am Soc Hematol Educ Program, tr. p 377 -83.
7. **Andreani M, Manna M, Lucarelli G và các cộng sự. (1996)**, "Persistence of mixed chimerism in patients transplanted for the treatment of thalassemi ", tr. Blood 87: 3494–3499.
8. **Dương Bá Trục, Bùi Văn Viên, Nguyễn Công Khanh và các cộng sự. (2013)**, "Nhận xét kết quả ghép Tế bào gốc tạo máu điều trị Thalassemia tại bệnh viện Nhi trung ương", Y học Việt Nam, Tập 405 (ISSN: 1859 - 1868).
9. **Engelhard D, Cordonnier C và Shaw PJ and et.all (2002)**, "Early and late invasive pneumococal infection follwing bone marrow stem cell transplsntaion".