

KHẢO SÁT TẦN SUẤT XUẤT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN ALPHA GLOBIN THƯỜNG GẶP TẠI BỆNH VIỆN NHI THANH HÓA NĂM 2022-2023

Trần Thị Hải Yến^{1,✉}, Nguyễn Thanh Tâm², Hoàng Ngọc Thành¹
 Nguyễn Thị Thùy Linh¹, Lê Tuấn Anh², Phạm Thị Nhung²,
 Mai Thị Ngọc¹, Tạ Thị Kim Nhung¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Thanh Hóa

PCR đa mồi là kỹ thuật phổ biến giúp sàng lọc và phát hiện sớm người mang gen thalassemia, đóng vai trò quan trọng trong giảm tỷ lệ trẻ mắc bệnh nặng. Nghiên cứu này khảo sát tần suất đột biến gen alpha globin và đánh giá chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh alpha thalassemia. Nghiên cứu tiến hành trên 130 bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa (2022-2023). Kết quả phát hiện 59/130 (45,4%) bệnh nhân mang đột biến gen alpha globin. Trong đó, tỷ lệ mang --SEA (39%), -α3.7 (6,8%), -α4.2 (3,4%), --THAI (1,7%). Ngoài ra, 30,5% bệnh nhân mang đồng thời --SEA và -α3.7, 18,6% mang --SEA và -α4.2. Kết quả này cung cấp bằng chứng quan trọng cho việc mở rộng chương trình sàng lọc Thalassemia và tư vấn di truyền tại Việt Nam.

Từ khóa: Alpha thalassemia, PCR đa mồi, sàng lọc, mang gen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Alpha Thalassemia là một trong những bệnh di truyền phổ biến gây thiếu máu tan máu di truyền ở trẻ em Việt Nam. Bệnh xuất hiện ở tất cả các chủng tộc trên thế giới và phổ biến ở các nước Đông Nam Á với tần suất mắc bệnh dao động ở mức 17,3% - 51,5%.¹ Theo nghiên cứu của Viện Huyết Học và Truyền máu Trung ương, 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 α0 thalassemia và β0 thalassemia cao.² Trên nhiễm sắc thể số 16 có 2 gen *HBA1* (Hemoglobin subunit α1) và *HBA2* (Hemoglobin subunit α2) có chức năng tổng hợp chuỗi α globin. Thông thường, một cá thể sẽ có hai cặp gen α-globin; với 4 alen tương ứng (αα/αα). Tùy theo số lượng gen α-globin bị

đột biến, và sự kết hợp đa dạng giữa các alen đột biến khác nhau, biểu hiện lâm sàng của các thể bệnh dao động từ không có triệu chứng lâm sàng, thiếu máu các mức độ khác nhau đến nghiêm trọng nhất là thể bệnh phù thai nhi Hb Bart's. Hội chứng hemoglobin Bart (Hb Bart's) là dạng bệnh α-thalassemia nặng nhất, gây ra bởi sự mất hoặc bất hoạt của cả bốn gen α-globin (αααα) dẫn đến thiếu máu nghiêm trọng, phù thai, đứa trẻ có thể tử vong trong giai đoạn bào thai (23 - 38 tuần) hoặc ngay sau khi sinh. Dạng thường gặp nhất là bệnh hemoglobin H (HbH), do mất hoặc bất hoạt ba gen α-globin (αααα), với triệu chứng lâm sàng đa dạng từ thiếu máu nhẹ đến phụ thuộc truyền máu.

Thông thường, việc sàng lọc, tầm soát bệnh thalassemia trong cộng đồng dựa vào xét nghiệm huyết học và điện di huyết sắc tố. Đặc điểm α-thalassemia thường biểu hiện mức HbA2 < 2% và/hoặc thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc (MCV < 85fL, MCH < 28pg). Bệnh α-thalassemia được biểu hiện sớm ngay từ khi bào thai phát triển. Vì vậy việc sàng lọc, phát

Tác giả liên hệ: Trần Thị Hải Yến

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthihaiyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/02/2025

Ngày được chấp nhận: 21/03/2025

hiện sớm người mang gen trong quần thể đóng vai trò quan trọng trong việc hạn chế sinh ra trẻ mắc bệnh α -thalassemia và biến chứng thai kỳ cho mẹ. Cùng với sự phát triển của các phương pháp chẩn đoán ngày càng có nhiều các biến thể mới được phát hiện, hiện nay đã có hơn 800 biến thể α -thalassemia đã được báo cáo và ghi nhận trên thế giới.³ Trong đó, hơn 95% nguyên nhân gây ra bệnh α -thalassemia là do mất đoạn ở các độ dài khác nhau của locus α -globin, chỉ khoảng 5% còn lại là do đột biến điểm.⁴ Nhiều kỹ thuật phân tử đã được phát triển nhằm phát hiện nhanh chóng với độ chính xác các bất thường di truyền gây bệnh α -thalassemia như Dot blot, Gap-PCR, PCR đa mồi, MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) và giải trình tự DNA.⁵ Với độ chính xác cao, chi phí hợp lý, PCR đa mồi là phương pháp phổ biến được sử dụng để xác định các đột biến mất đoạn phổ biến nhất gây bệnh α -thalassemia.

Thanh Hóa là một trong các tỉnh có tỷ lệ người bệnh mắc Thalassemia cao nhất tại Việt Nam do đặc điểm là khu vực sinh sống của nhiều dân tộc với tỷ lệ kết hôn cận huyết cao. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà (2021) ước tính tỷ lệ trẻ sinh ra có nguy cơ mắc bệnh Thalassemia trên 1000 ca sinh mỗi năm tại Thanh Hóa là khoảng 1,02% với tỉ lệ Hb Bart's là 0,78% và tỷ lệ HbH là 0,54%.⁶ Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Khảo sát tần suất xuất hiện đột biến gen alpha globin thường gặp tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa năm 2022 - 2023”** với mục tiêu: *Xác định tần suất đột biến gen α -globin thường gặp và đánh giá đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng. Kết quả nghiên cứu sẽ cung cấp bằng chứng quan trọng cho các đơn vị chính sách trong việc đưa ra các biện pháp hữu hiệu làm giảm dần tỷ lệ người mang gen bệnh thalassemia tại địa phương, tiến tới chấm dứt việc tỷ lệ phù thai và sinh ra trẻ bị bệnh thể nặng trong cộng đồng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân đến khám bệnh tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa có chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen α -globin từ tháng 8/2022 đến tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm:

- Huyết học: Hồng cầu nhỏ nhược sắc, MCV < 85fL, MCH < 28pg.
- Điện di Hemoglobin có HbA2 < 2%, có thể kèm HbH hoặc Hb Bart's.
- Được chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen α -globin.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân không có đầy đủ kết quả xét nghiệm MCV, MCH, điện di Hemoglobin, xét nghiệm đột biến gen alpha globin, thiếu máu do những nguyên nhân khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu, chọn mẫu

Nghiên cứu tiến hành chọn mẫu thuận tiện, hỏi cứu số liệu của các bệnh nhân đến khám bệnh tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa có chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen alpha globin từ tháng 8/2022 đến tháng 8/2023 thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng. Thực tế, nghiên cứu đã chọn được 130 đối tượng thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ tham gia vào nghiên cứu.

Chỉ số nghiên cứu

- **Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:** Tuổi, giới, địa chỉ.
- **Các chỉ số huyết học:** MCV (fL), MCH (pg).
- **Các chỉ số điện di huyết sắc tố:** HbA1(%), HbA2(%), HbH(%), HbBarts'(%).
- **Các loại đột biến gen:** --SEA, --THAI, --FIL, - α 3.7, - α 4.2.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

- Xin phép Lãnh đạo Bệnh viện Nhi Thanh Hoá về việc tiến hành thu thập số liệu.

- Thu thập thông tin hành chính: Bao gồm họ tên, tuổi, giới, quê quán, dân tộc, mã hồ sơ bệnh án. Thu thập các kết quả xét nghiệm liên quan của đối tượng nghiên cứu theo mẫu bệnh án nghiên cứu bao gồm:

+ Các chỉ số huyết học: MCV (fL), MCH (pg).

+ Các chỉ số điện di huyết sắc tố: HbA1(%), HbA2(%), HbH(%), HbBarts'(%).

+ Các loại đột biến gen: --SEA, --THAI, --FIL, - α 3.7, - α 4.2.

Quy trình tiến hành các xét nghiệm tại Bệnh viện Nhi Thanh Hoá diễn ra như sau:

- Thu thập mẫu: Khoảng 2mL máu ngoại vi chống đông EDTA-K2.

- Xét nghiệm huyết học: Phân tích tế bào máu ngoại vi trên máy đếm tế bào tự động XN 1000 và DXH 1000.

- Điện di huyết sắc tố: Tiến hành điện di huyết sắc tố trên hệ thống máy Sebia Minicap Flex Piercing.

- Xét nghiệm gen: Lần lượt thực hiện các kỹ thuật sau:

(1) Tách chiết DNA: DNA được tách chiết bằng bộ kit Exgene™ Blood SV của hãng GeneAll (Hàn Quốc).

(2) Thực hiện phản ứng PCR bằng phương pháp Multiplex PCR: phát hiện các đột biến SEA, α 3.7, α 4.2, THAI, FIL; sử dụng hóa chất

của hãng Promega thực hiện trên hệ thống máy PCR Eppendorf Vapo.protect.

(3) Điện di sản phẩm và phân tích kết quả:

Sản phẩm của phản ứng PCR được điện di trên gel agarose, bản gel sau khi điện di được đọc kết quả sơ bộ dưới đèn tử ngoại, đánh giá các vạch sáng của DNA xuất hiện trên bản gel. Dựa vào số lượng và vị trí các vạch sang trên bản điện di để đọc kết quả bằng cách so sánh với băng chuẩn. Phân tích kết quả bằng phần mềm Vision Works.

Kiểm soát chất lượng xét nghiệm: nội kiểm (trước, trong và sau xét nghiệm) và ngoại kiểm theo ISO 15189

Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả (tần số, tỷ lệ %, giá trị trung bình) được áp dụng để xác định tần suất các loại đột biến gen α -globin, tỷ lệ các loại đột biến gen α -globin và đặc điểm một số chỉ số huyết học theo số gen α -globin tồn thương kiểm định ANOVA để kiểm tra sự khác biệt giữa các nhóm.

3. Đạo đức nghiên cứu

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật, trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Việc thu thập số liệu nghiên cứu được tiến hành dưới sự đồng ý và phê duyệt của lãnh đạo bệnh viện, khoa.

III. KẾT QUẢ**1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		n	%
Tuổi	0 - 1 tuổi	29	22,3
	1 - 5 tuổi	71	54,6
	5 - 14 tuổi	30	23,1

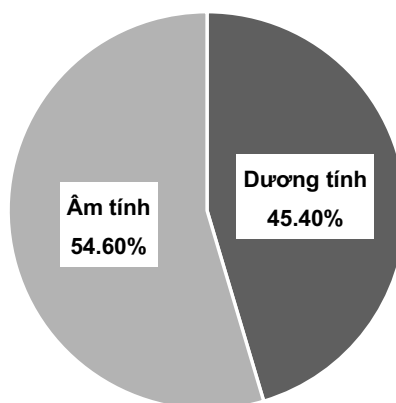
	Đặc điểm chung	n	%
Giới	Nam	81	62,3
	Nữ	49	37,7
Địa dư	Đồng bằng ven biển	80	61,5
	Miền núi và trung du	50	38,5

Tuổi tham gia nghiên cứu từ 0 - 14 tuổi. Nhóm tuổi 1 - 5 chiếm tỉ lệ cao nhất với 54,6%. Nhóm tuổi trên 5 và dưới 1 tuổi chiếm tỉ lệ lần lượt là 23,1% và 22,3%. Tỷ lệ nam/nữ là 81/49 (tương đương với 1,7:1). Số bệnh nhân ở khu vực đồng bằng ven biển chiếm 61,5%; miền núi

và trung du chiếm 38,5%.

2. Tần suất một số đột biến gen α -globin thường gặp

Tỷ lệ đột biến gen gây bệnh *alpha thalassemia*

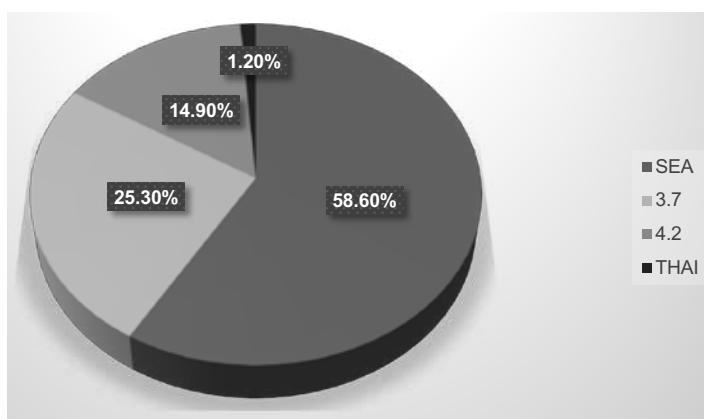


Biểu đồ 1. Tỷ lệ đột biến gen α -globin

Trong số 130 bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen α -globin, có 59 bệnh nhân phát hiện đột biến gen trong 5 loại đột

biến khảo sát chiếm 45,4%; có 71 bệnh nhân không phát hiện đột biến gen chiếm 54,6%.

Tần suất các loại đột biến gen α -globin



Biểu đồ 2. Tần suất các loại đột biến gen α -globin

Trong 5 loại đột biến khảo sát, đột biến --SEA chiếm tỷ lệ cao nhất 58,6%, sau đó đến đột biến $\alpha^{3.7}$ và $\alpha^{4.2}$ chiếm lần lượt là 25,3%; 14,9%. Đột biến --THAI chiếm tỉ lệ thấp nhất là

1,2%. Không phát hiện bệnh nhân nào mang đột biến --FIL.

Tỷ lệ các kiểu gen đột biến

Bảng 2. Tỷ lệ các kiểu gen α -globin

Các kiểu gen đột biến	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
$\alpha^{3.7}\alpha / \alpha\alpha$	4	6,8
$\alpha^{4.2}\alpha / \alpha\alpha$	2	3,4
--SEA/ $\alpha\alpha$	23	39
--THAI/ $\alpha\alpha$	1	1,7
--SEA / $\alpha^{3.7}\alpha$	18	30,5
--SEA / $\alpha^{4.2}\alpha$	11	18,6
Tổng	59	100

Trong tổng số 59 bệnh nhân mang đột biến gen α -globin, kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$ chiếm tỉ lệ cao nhất chiếm 39%, sau đó đến kiểu gen --SEA / $\alpha^{3.7}\alpha$ chiếm 30,5%, kiểu gen --SEA / $\alpha^{4.2}\alpha$ chiếm

18,6%. Kiểu gen $\alpha^{3.7}\alpha / \alpha\alpha$, $\alpha^{4.2}\alpha / \alpha\alpha$, --THAI/ $\alpha\alpha$ chiếm tỉ lệ thấp nhất, lần lượt là 6,8%; 3,4%; 1,7%.

3. Đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng theo số gen α -globin tồn thương

Dạng biến thể	Tần số		Kết quả công thức máu trung bình		Kết quả điện di Huyết sắc tố		
	n	%	MCV (fL)	MCH (pg)	HbA1 (%)	HbA2 (%)	HbH (%)
Tồn thương 1 gen (-- α / $\alpha\alpha$)	6	10,2	51,1 $\pm$ 2,9	13,3 $\pm$ 1,4	98,1 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	-
Tồn thương 2 gen (-- --/ $\alpha\alpha$)	24	40,7	54,4 $\pm$ 6,7	16,4 $\pm$ 2,5	91,8 $\pm$ 9,2	1,5 $\pm$ 0,5	-
Tồn thương 3 gen (-- -- / -- α)	29	49,1	52,7 $\pm$ 5,7	15,7 $\pm$ 2,2	95,3 $\pm$ 3,7	1,4 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 2,5
p			0,022	0,08	0,043	0,016	

Trong tổng số 59 bệnh nhân mang đột biến gen α -globin, tồn thương 3 gen (-- -- / -- α) chiếm tỉ lệ cao nhất 49,1%. Tồn thương 2 gen chiếm tỉ lệ thấp hơn với 40,7%. Tồn thương 1 gen chiếm tỉ lệ thấp nhất 10,2%. Chỉ số MCV trung bình ở nhóm bệnh nhân tồn thương 1 gen, 2

gen, 3 gen đều nhỏ hơn 85fL lần lượt là 51,1 $\pm$ 2,9; 54,4 $\pm$ 6,7; 52,7 $\pm$ 5,7fL. Tương tự, chỉ số MCH trung bình nhỏ hơn 28pg, lần lượt là 13,3 $\pm$ 1,4; 16,4 $\pm$ 2,5; 15,7 $\pm$ 2,2pg. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p < 0,05$).

Kết quả điện di huyết sắc tố cho thấy: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cụ thể: chỉ số HbA1 trung bình ở nhóm bệnh nhân tổn thương 1 gen cao nhất là $98,1 \pm 0,2\%$; nhóm tổn thương 2 gen, 3 gen lần lượt là $91,8 \pm 9,2$; $95,3 \pm 3,7\%$. Chỉ số HbA2 trung bình ở nhóm bệnh nhân tổn thương 1 gen, 2 gen, 3 gen thấp dần theo số gen tổn thương lần lượt là $1,8 \pm 0,2$; $1,5 \pm 0,5$; $1,4 \pm 0,3\%$. Chỉ nhóm bệnh nhân tổn thương 3 gen có HbH với giá trị trung bình là $2,9 \pm 2,5\%$.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi tham gia nghiên cứu từ 0 - 14 tuổi. Nhóm tuổi 1 - 5 chiếm tỷ lệ cao nhất có thể do đây là nhóm trong độ tuổi nhà trẻ, có tỉ lệ đi khám cao. Nhóm tuổi trên 5 và dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ thấp hơn có thể do trẻ dưới 1 tuổi thường còn miễn dịch từ mẹ truyền sang, trẻ trên 5 tuổi đã trải qua thời gian học hỏi của hệ miễn dịch sau 2 - 3 năm đi nhà trẻ nên tỉ lệ nhiễm trùng thấp. Tỷ lệ trẻ trai nhiều hơn trẻ gái phù hợp với mức chênh lệch giới tính chung hiện nay. Số bệnh nhân ở khu vực đồng bằng ven biển chiếm tỉ lệ cao hơn miền núi và trung du do vị trí địa lí của Bệnh viện ở khu vực thành phố Thanh Hóa.

Trong số 130 bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen α -globin có 59 bệnh nhân phát hiện đột biến gen trong 5 loại đột biến khảo sát chiếm 45,4%; có 71 bệnh nhân không phát hiện đột biến gen chiếm 54,6%. Tỷ lệ này tương đồng với tỷ lệ mang gen bệnh alpha thalassemia ở Đông Bắc bán đảo Malaysia ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Divashini Vijian cùng các cộng sự (2023) trên 131 bệnh nhân là 49,8%.⁷ Tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ mang gen bệnh alpha thalassemia thu được trong nghiên cứu của tác giả Bùi Quang Nghĩa (2024) trên 19 trẻ em tại Cần Thơ là 68,4%.⁸ Sự khác biệt này là do sự khác biệt trong quy trình chọn mẫu, cỡ mẫu giữa các nghiên cứu và địa

điểm nghiên cứu.

Trong 5 loại đột biến khảo sát, đột biến --SEA (58,6%) chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó đến đột biến $-\alpha$ 3.7 (25,3%) và $-\alpha$ 4.2 (14,9%) tương đồng với nghiên cứu của tác giả Đào Thị Trang Võ Thành Trí và tác giả Bùi Thị Kim Lý với tỷ lệ các loại đột biến --SEA, $-\alpha$ 3.7, $-\alpha$ 4.2 lần lượt là 70%; 20%; 3%; 71,1%; 26,7%; 2,2% và 87,4%; 9,6%; 2,4%.⁹⁻¹¹ Trong nghiên cứu của tác giả Jianlong Zhuang và cộng sự tại Quảng Châu, Trung Quốc thì tỷ lệ các đột biến --SEA (71,47%), $-\alpha$ 3.7 (17,13%) và $-\alpha$ 4.2 (3,49%).¹² Tần suất hay gặp của từng loại đột biến trong nghiên cứu này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Qua đó cho thấy rằng, đột biến mất đoạn 2 gen --SEA là đột biến phổ biến trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng như các nước trong khu vực châu Á. Đột biến --THAI chiếm tỉ lệ thấp nhất là 1,2% tương đồng với nghiên cứu của tác giả Bùi Thị Kim Lý (0,6%).¹⁰ Chúng tôi không phát hiện bệnh nhân nào mang đột biến --FIL. Điều này cho thấy rằng đột biến --THAI và --FIL không phổ biến trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong tổng số 59 bệnh nhân mang đột biến gen α -globin, kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$ chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 39%, sau đó đến kiểu gen --SEA / α 3.7 α chiếm 30,5%, kiểu gen --SEA / α 4.2 α chiếm 18,6%. Kiểu gen α 3.7 α / $\alpha\alpha$, α 4.2 α / $\alpha\alpha$, --THAI/ $\alpha\alpha$ chiếm tỷ lệ thấp nhất, lần lượt là 6,8%; 3,4%; 1,7%. Tương đồng với nghiên cứu của tác giả Võ Thành Trí (2022) --SEA/ $\alpha\alpha$ (60%) và tác giả Haoqing Zhang (2019) với --SEA/ $\alpha\alpha$ (44,4%).^{9,13} Như vậy, tỷ lệ kiểu gen --SEA/ $\alpha\alpha$ chiếm đa số ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam cũng như các nước trong khu vực. Các bệnh nhân alpha thalassemia có tổn thương 1 gen hoặc 2 gen thường có triệu chứng nhẹ hoặc không có triệu chứng, công thức máu thiếu máu nhẹ và hoặc MCV, MCH thấp; điện di huyết sắc tố bình thường hoặc HbA2 giảm nhẹ

nên thường bị bỏ sót. Những cá nhân mang kiểu gen $--SEA/\alpha$ nếu không được sàng lọc và tư vấn kịp thời, khi kết hôn với nhau có xác suất 25% tạo ra các thai nhi có tổ hợp mất hoàn toàn bốn gen α globin - thể bệnh Hb Bart's dẫn đến hội chứng phù thai nhi. Theo nghiên cứu của tác giả Mạnh Trọng Bằng cùng các cộng sự (2024), hội chứng phù thai nhi do Hb Bart's chiếm 44,8% các nguyên nhân gây phù thai.¹⁴ Hội chứng này khiến đa số thai nhi bị sinh non hoặc chết lưu, ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe và cả tính mạng của người mẹ. Do đó, việc tăng cường sàng lọc và phát hiện các trường hợp bệnh nhân mắc alpha thalassemia thể ẩn và thể nhẹ ở Thanh Hóa là vô cùng cần thiết, cần được tăng cường nhằm giảm thiểu nguy cơ gánh nặng bệnh tật gia tăng trong cộng đồng trong tương lai. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện kiểu gen $--SEA/\alpha^{3.7}$ (30,5%), kiểu gen $--SEA/\alpha^{4.2}$ (18,6%) thuộc nhóm bệnh HbH. Nhóm bệnh này có triệu chứng đa dạng từ nhẹ, trung bình đến nặng nên cần được quản lý điều trị và tư vấn di truyền chặt chẽ.

Trong các bệnh nhân mang đột biến gen α -globin, số bệnh nhân có tổn thương 3 gen ($-/-\alpha$) chiếm tỉ lệ cao nhất 49,1%. Tổn thương 2 gen chiếm tỉ lệ thấp hơn với 40,7%. Tổn thương 1 gen chiếm tỉ lệ thấp nhất 10,2%. Chỉ số MCV trung bình ở nhóm bệnh nhân tổn thương 1 gen, 2 gen, 3 gen không có sự khác biệt đáng kể lần lượt là $51,1 \pm 2,9$; $54,4 \pm 6,7$; $52,7 \pm 5,7$ fL thấp hơn nhiều so với ngưỡng sàng lọc là 85 fL. Tương tự, chỉ số MCH trung bình cũng không có sự khác biệt nhiều lần lượt là $13,3 \pm 1,4$; $16,4 \pm 2,5$; $15,7 \pm 2,2$ pg thấp hơn nhiều so với ngưỡng sàng lọc 28 pg. Có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trên trẻ em, thường có một số nguyên nhân gây hồng cầu nhỏ nhược sắc khác đi kèm như: thiếu máu thiếu sắt, nhiễm trùng. Kết quả điện di huyết sắc tố cho thấy: chỉ số HbA1 trung bình ở nhóm bệnh nhân tổn thương 1 gen cao nhất là $98,1 \pm 0,2\%$; nhóm tổn thương

2 gen, 3 gen lần lượt là $91,8 \pm 9,2$; $95,3 \pm 3,7\%$. Chỉ số HbA2 trung bình ở nhóm bệnh nhân tổn thương 1 gen, 2 gen, 3 gen thấp dần theo số gen tổn thương lần lượt là $1,8 \pm 0,2$; $1,5 \pm 0,5$; $1,4 \pm 0,3\%$. Chỉ nhóm bệnh nhân tổn thương 3 gen có HbH với giá trị trung bình là $2,9 \pm 2,5\%$. Kết quả này phù hợp với cơ sở lý thuyết: càng nhiều gen bị tổn thương thì mức độ giảm sản xuất chuỗi α -globin càng tăng.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế do nghiên cứu tập trung vào các bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc có điện di huyết sắc tố bất thường nên phần lớn trong số này là thể bệnh HbH tương ứng với tổn thương 3 gen. Các trường hợp tổn thương 2 gen và 1 gen có thể có kết quả điện di huyết sắc tố bình thường không được chỉ định làm xét nghiệm xác định đột biến gen tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa. Do vậy, kết quả nghiên cứu có thể chưa phản ánh hoàn toàn về tỷ lệ xuất hiện một số đột biến gen α -globin thường gặp ở bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Nhi Thanh Hoá trong thời gian nghiên cứu. Cần có thêm các nghiên cứu khác để tránh bỏ sót các trường hợp này.

V. KẾT LUẬN

Trong tổng số 130 bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen α -thalassemia có 59 (45,4%) bệnh nhân có mang đột biến gen α -thalassemia. Đối với bệnh nhân có chỉ định xét nghiệm đột biến gen α -thalassemia có 4 đột biến xuất hiện đó là $--SEA$, $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, $--THAI$ và 2 thể phối hợp đột biến là $\alpha^{3.7}/SEA$ và $\alpha^{4.2}/SEA$. Trong tổng số 59 bệnh nhân mang đột biến gen α -globin, kiểu gen $--SEA/\alpha$ chiếm tỉ lệ cao nhất chiếm 39%, sau đó đến kiểu gen $--SEA/\alpha^{3.7}$ chiếm 30,5%, kiểu gen $--SEA/\alpha^{4.2}$ chiếm 18,6%. Kiểu gen $\alpha^{3.7}/\alpha$, $\alpha^{4.2}/\alpha$, $--THAI/\alpha$ chiếm tỉ lệ thấp nhất, lần lượt là 6,8%; 3,4%; 1,7%. Nghiên cứu này xác định tần suất cao của đột biến gen α -globin tại Thanh Hóa, với tỷ lệ mang gen bệnh đạt 45,4%. Phát hiện này nhấn

mạnh nhu cầu mở rộng sàng lọc Thalassemia trong cộng đồng. Nghiên cứu tiếp theo nên tập trung vào việc mở rộng xét nghiệm trên phụ nữ mang thai và đánh giá nguy cơ di truyền trong gia đình. Cần mở rộng làm gen nhóm có HbA2 < 3,5% để tránh bỏ sót các trường hợp mang gen bệnh alpha thalassemia.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Thanh Hoá, Lãnh đạo khoa Huyết học – Di truyền, Bệnh viện Nhi Thanh Hoá và Phân hiệu Trường Đại học Y Hà Nội tại Thanh Hóa đã tạo mọi điều kiện thuận lợi để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Xung đột lợi ích

Tất cả các tác giả trong bản thảo đều không có xung đột về lợi ích liên quan đến nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Prevention of Thalassemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 1: Principles [Internet] - PubMed. Accessed February 12, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672827/>.
2. Hà NTT, Vân NT, Quân NM, et al. Tổng quan thalassemia, thực trạng, nguy cơ và giải pháp kiểm soát bệnh thalassemia ở Việt Nam. Published online 2021.
3. Database statistics - The Globin Gene Server - Leiden Open Variation Database. Accessed February 12, 2025. https://lovd.bx.psu.edu/variants_statistics.php.
4. Kalle Kwaifa I, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1): 166. doi:10.1186/s13023-020-01429-1.
5. Molecular Detection of Alpha Thalassemia: A Review of Prevalent Techniques - PubMed. Accessed February 12, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915685/>.
6. Hà NTT. Tổng quan Thalassemia, thực trạng, nguy cơ và giải pháp kiểm soát bệnh Thalassemia ở Việt Nam. Published online 2021. Accessed February 12, 2025. <http://lib.yhn.edu.vn/bitstream/YHN/20913/1/401002.pdf>.
7. Gene Mutation Spectrum among Alpha-Thalassaemia Patients in Northeast Peninsular Malaysia. *Diagnostics*. 2023; 13(5): 894-894. doi:10.3390/diagnostics13050894.
8. Ngọc TB, Nga PTN, Long ĐH, et al. Ứng dụng kỹ thuật gap-pcr trong phát hiện đột biến ở trẻ nghi ngờ mắc α -thalassemia tại Cần Thơ. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*. 2024; 536(1). doi:10.51298/vmj.v536i1.8652
9. Võ Thành Trí, Lê Thị Hoàng Mỹ, Trần Phước Thịnh, et al. Ứng dụng kỹ thuật gap-pcr phát hiện đột biến mất đoạn gen alpha globin tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*. 2022; 518(2). doi:10.51298/vmj.v518i2.3429.
10. Kim LBT, Chi DP, Thanh CH. Spectrum of Common α -Globin Deletion Mutations in the Southern Region of Vietnam. *Hemoglobin*. Published online May 3, 2016. Accessed February 12, 2025. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03630269.2016.1166126>.
11. Trang ĐT, Ánh PTN, Hà VTT, et al. Phát hiện người lành mang gen thalassemia ở đối tượng kiểm tra trước kết hôn, trước mang thai và trước sinh bằng giải trình tự thế hệ mới và gap-PCR. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*. 2024; 182(9): 9-17. doi:10.52852/tcncyh.v182i9.2643
12. Zhuang J, Jiang Y, Wang Y, et al. Molecular analysis of α -thalassemia and β -thalassemia in Quanzhou region Southeast China. *J Clin Pathol*. 2020; 73(5): 278-282. doi:10.1136/jclinpath-2019-206179.
13. Zhang H, Li C, Li J, et al. Next-generation sequencing improves molecular epidemiological characterization of thalassemia in Chenzhou Region, P.R. China. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33(4): e22845. doi:10.1002/jcla.22845.

14. Bằng MT, Cường TD. Nhận xét một số nguyên nhân gây phù thai và phù thai rau tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp Chí Y*

Học Việt Nam. 2024; 545(3). doi:10.51298/vmj.v545i3.12386.

Summary

A SURVEY ON THE FREQUENCY OF COMMON ALPHA – GLOBIN GENE MUTATIONS AT THANH HOA HOSPITAL IN 2022-2023

Multiplex PCR is a widely used technique for screening and early detection of thalassemia carriers, playing a crucial role in reducing the prevalence of severe cases. This study investigates the frequency of alpha-globin gene mutations and evaluates hematological indices in individuals carrying the alpha-thalassemia gene. The study was conducted on 130 patients with microcytic hypochromic anemia at Thanh Hoa Pediatric Hospital (2022–2023). The results identified alpha-globin gene mutations in 59 out of 130 patients (45.4%). The carrier rates were --SEA (39%), - α 3.7 (6.8%), - α 4.2 (3.4%), and --THAI (1.7%). Additionally, 30.5% of patients carried both --SEA and - α 3.7, while 18.6% carried both --SEA and - α 4.2. These findings provide critical evidence for expanding thalassemia screening programs and genetic counseling in Vietnam.

Keywords: Alpha thalassemia, multiplex PCR, screening, carrier.