

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN THỊ THUÝ MINH

**TỶ LỆ MẮC VÀ KIỂU HÌNH GEN
BỆNH ALPHA VÀ BETA THALASSEMIA
Ở TRẺ EM DÂN TỘC Ê ĐÊ VÀ M'NÔNG
TỈNH ĐẮK LẮK**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: **1. PGS.TS. BÙI QUỐC THẮNG**
2. PGS.TS. ĐỖ VĂN DŨNG

TP. Hồ Chí Minh - Năm 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả và số liệu trong luận án là trung thực, không sao chép và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

Nghiên cứu sinh

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
Lời cam đoan.....	i
Mục lục.....	ii
Danh mục các chữ viết tắt.....	v
Danh mục các bảng.....	vii
Danh mục các biểu đồ, sơ đồ.....	x
Danh mục các hình.....	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ	153
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	4
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	5
1.1. Hemoglobin và phân loại hemoglobin.....	5
1.2. Bệnh thalassemia.....	7
1.3. Gen α globin.....	11
1.3.1. Cấu trúc gen α globin.....	12
1.3.2. Phân bố đột biến gen α globin.....	16
1.3.3. Rối loạn do kết hợp với bệnh di truyền khác.....	19
1.3.4. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia.....	20
1.4. Gen β globin.....	20
1.4.1. Cấu trúc gen β globin.....	20
1.4.2. Một vài cơ chế đột biến trong tổng hợp chuỗi β globin.....	22
1.4.3. Một số đột biến thường gặp.....	23
1.4.4. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia trên thế giới.....	26
1.5. Người Êđê và M'ông.....	31

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Đối tượng nghiên cứu	32
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	32
2.3. Cách chọn mẫu	33
2.5. Tiêu chuẩn loại trừ	37
2.6. Thời gian nghiên cứu	37
2.7. Các bước thực hiện.....	37
2.8. Vận chuyển và bảo quản mẫu:	40
2.9. Định nghĩa các biến số:	40
2.10. Công cụ thu thập số liệu.....	43
2.11. Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học.	51
2.12. Vấn đề y đức trong nghiên cứu:	52
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	53
3.1. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh α thalassemia	53
3.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu	53
3.1.2. Tỷ lệ mang gen α thalassemia	54
3.1.3. Các kiểu hình gen bệnh α thalassemia.....	56
3.1.4. Biểu hiện huyết học.....	61
3.2. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh β thalassemia	68
3.2.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu	68
3.2.2. Tỷ lệ tăng HbA2 hoặc/và HbF	69
3.2.3. Tỷ lệ mắc Hb E	71
3.2.4. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia.....	73
3.2.6. Biểu hiện huyết học.....	75

Chương 4 BÀN LUẬN	80
4.1. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh α thalassemia	80
4.1.1. Tỷ lệ mang gen bệnh:	80
4.1.2. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia:	81
4.1.3. Tỷ lệ các kiểu gen	85
4.1.4. Biểu hiện huyết học	89
4.1.5. Trung bình các thành phần Hb	93
4.2. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh β thalassemia:	93
4.2.1. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia	94
4.2.2. Tỷ lệ mắc bệnh HbE	99
4.2.3. Các đột biến β thalassemia thường gặp ở trẻ Êđê và M'ông	102
4.2.4. Biểu hiện huyết học	104
KẾT LUẬN	108
KIẾN NGHỊ	110
HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO	111
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Phụ lục 1: Một vài hình ảnh sinh học phân tử trong nghiên cứu	
Phụ lục 2: Danh sách các xã được chọn nghiên cứu	
Phụ lục 3: Mẫu phiếu điều tra	
Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu	
Phụ lục 5: Bản đồ các xã được chọn nghiên cứu	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

BC : bạch cầu

HC : hồng cầu

TC : tiểu cầu

TIẾNG ANH

ARMS : Amplification Refractory Mutation System

Khuếch đại có tính chất trơ

ATRX : Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability

Hội chứng khuyết tật trí tuệ liên kết với nhiễm sắc thể giới tính

C : Cytosine

cd : codon

DNA : Deoxyribonucleic acid

FISH : Fluorescent in situ hybridization

G : Guanin

Hb : hemoglobin

IVSs : Intervening sequences

MCH : Mean corpuscular hemoglobin

Hemoglobin trung bình trong một hồng cầu

MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration

Nồng độ hemoglobin trung bình hồng cầu

MCV : Mean corpuscular volume

Thể tích trung bình hồng cầu

MLPA	: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification Kỹ thuật khuếch đại nhiều đoạn dò phụ thuộc sự kết nối
PPS	: Probability proportionat to size cluser Sampling Phương pháp chọn mẫu xác suất tỷ lệ theo cỡ dân số
PCR	: Polymerase Chain Reaction Phản ứng chuỗi trùng hợp
RNA	: Ribonucleic acid
T	: Thymine
U	: Uraxin

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Cấu trúc hemoglobin và thời kỳ xuất hiện hemoglobin sinh lý	6
Bảng 1.2. Tương xứng giữa kiểu hình và thành phần Hb Bart's lúc sinh	8
Bảng 1.3. Kiểu hình, kiểu gen bệnh β thalassemia	9
Bảng 1.4. Đột biến α thalassemia ở các nhóm chủng tộc	17
Bảng 1.5. Đột biến phổ biến bệnh β thalassemia	24
Bảng 1.6. Đột biến gen β thalassemia ở các dân tộc trên thế giới	25
Bảng 1.7. Dịch tễ học toàn cầu của bệnh β thalassemia	26
Bảng 1.8. Tỷ lệ mang gen bệnh ở các quốc gia Châu Á	27
Bảng 1.9. Tình hình mắc β thalassemia tại Việt Nam	28
Bảng 1.10. Tỷ lệ của các đột biến β thalassemia ở Việt Nam và các nước trong khu vực	29
Bảng 1.11. Tỷ lệ mắc bệnh HbE	29
Bảng 3.12. Tuổi thai	53
Bảng 3.13. Cân nặng lúc sinh	54
Bảng 3.14. Tỷ lệ máu cuống rốn có Hb Bart's	54
Bảng 3.15. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia	55
Bảng 3.16. Tỷ lệ các đột biến gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc	56
Bảng 3.17. Tỷ lệ các kiểu gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc	57
Bảng 3.18. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia ở hai dân tộc ...	58
Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia dân tộc Êđê	59
Bảng 3.20. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia ở dân tộc M'ông	60

Bảng 3.21. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc	61
Bảng 3.22. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở dân tộc Êđê.....	62
Bảng 3.23. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở dân tộc M'ông.....	64
Bảng 3.24. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu hình gen bệnh thalassemia ở cả hai dân tộc.....	65
Bảng 3.25. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở dân tộc Êđê.....	66
Bảng 3.26. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu hình gen bệnh α thalassemia ở dân tộc M'ông.	67
Bảng 3.27. Tuổi.....	68
Bảng 3.28. Giới tính.....	69
Bảng 3.29. Tỷ lệ tăng HbF hoặc/và HbA ₂ ở cả hai dân tộc	69
Bảng 3.30. Tỷ lệ tăng HbA ₂ hoặc/và HbF ở dân tộc Êđê	70
Bảng 3.31. Tỷ lệ tăng HbA ₂ hoặc/và HbF ở dân tộc M'ông.....	71
Bảng 3.32. Tỷ lệ mắc HbE ở cả hai dân tộc.....	71
Bảng 3.33. Tỷ lệ mắc HbE ở dân tộc Êđê theo giới.....	72
Bảng 3.34. Tỷ lệ mắc HbE ở dân tộc M'ông theo giới.....	73
Bảng 3.35. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia	73
Bảng 3.36. Các đột biến gây β thalassemia	74
Bảng 3.37. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen β thalassemia ở cả hai dân tộc	75
Bảng 3.38. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc Êđê.....	76

Bảng 3.39. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc M'ông.....	77
Bảng 3.40. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia ở cả hai dân tộc	78
Bảng 3.41. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc Êđê.....	79
Bảng 3.42. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc M'ông.....	79
Bảng 4.43. Tỷ lệ mang gen bệnh ở các dân tộc trên thế giới.....	81
Bảng 4.44. Tỷ lệ các kiểu đột biến bệnh α thalassemia tại một số quốc gia..	83
Bảng 4.45. Tỷ lệ các kiểu gen bệnh	85
Bảng 4.46. Tỷ lệ mắc bệnh β thalassemia các dân tộc Việt Nam.....	94
Bảng 4.47. Tỷ lệ mang gen β thalassemia ở các vùng trên thế giới	98
Bảng 4.48. Tỷ lệ mắc bệnh HbE ở Việt Nam	100

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Trang

Biểu đồ 3.1. So sánh tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia ở hai dân tộc.....	55
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ tăng HbF>3,5% hoặc/và HbA ₂ >3,5% ở hai dân tộc theo giới	70
Biểu đồ 3.3. So sánh tỷ lệ mắc HbE ở cả hai dân tộc	72
Biểu đồ 4.4. So sánh tỷ lệ mắc bệnh β thalassemia ở các dân tộc Việt Nam	153
Sơ đồ 2.1: Các bước thực hiện nghiên cứu tỷ lệ α thalassemia.....	38
Sơ đồ 2.2: các bước thực hiện nghiên cứu xác định tỷ lệ mang gen β thalassemia.....	39
Sơ đồ 2.3: Các bước tiến hành khảo sát gen α thalassemia.....	50
Sơ đồ 2.4: Các bước tiến hành khảo sát gen β thalassemia	51

DANH MỤC CÁC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Gen alpha và beta globin (trên nhiễm sắc thể 16 và 11).....	10
Hình 1.2. Cấu trúc của cụm gen α globin trên nhiễm sắc thể 16.....	12
Hình 1.3. Xóa đoạn một gen gây α^+ -thalassaemia.....	14
Hình 1.4. Xóa đoạn gây α^0 thalassemia.....	15
Hình 1.5. Sơ đồ của gen β globin.....	21
Hình 1.6. Phân bố các đột biến gen bệnh β thalassemia.....	30
Hình 2.7. Hình ảnh công thức máu ngoại biên trong nghiên cứu.....	44
Hình 2.8. Hình ảnh phiếu điện di Hb bằng máy mao quản.....	45
Hình 2.9. Hình ảnh phiếu điện di Hb trong nghiên cứu tỷ lệ mắc β thalassemia.....	46
Hình 2.10. Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến α thalassemia bằng phương pháp multiplex GAP-PCR.....	47
Hình 2.11. Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến β thalassemia bằng phương pháp multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR.....	48
Hình 2.12. Hình ảnh giải trình tự gen β thalassemia trong nghiên cứu.....	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý tan máu di truyền phổ biến nhất ở người, biểu hiện bằng giảm hoặc không sản xuất chuỗi globin trong thành phần hemoglobin (Hb). Tùy theo nguyên nhân đột biến ở gen alpha (α) hay gen beta (β) mà người ta chia thành α hoặc β thalassemia [7],[13],[15],[83].

Các gen α globin nằm trên nhiễm sắc thể thứ 16. Người bình thường có bốn gen α globin. Thể Bart's là thể nặng nhất của bệnh này do đột biến bốn gen α globin. Bệnh nhi mắc thể bệnh này thường phù nhau thai chết lưu hoặc chết ngay sau sinh. Đột biến ba gen α globin gây bệnh hemoglobin H. Người mang đột biến một hoặc hai gen α thường không biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

Các gen β globin nằm trên nhiễm sắc thể 11. Người bình thường có hai gen β globin. Thể đồng hợp tử do hai đột biến β thalassemia thể dị hợp tử kép do một đột biến β và đột biến hemoglobin E, thể này thường có biểu hiện lâm sàng nặng nề, tùy theo kiểu đột biến gen mà biểu hiện lâm sàng khác nhau [1].

Hiện nay, điều trị bệnh thalassemia đang là một bài toán phức tạp và là một thách thức cho ngành y khoa toàn cầu, đặc biệt là các thể nặng. Điều trị bệnh thalassemia hiện nay chủ yếu là truyền máu kéo dài thời gian sống, điều trị ứ sắt, cắt lách khi có cường lách. Năm 1982 dị ghép tế bào gốc tạo máu đầu tiên được thực hiện bởi E Donall Thomas đã tạo một niềm hy vọng rất lớn cho những bệnh nhân mắc căn bệnh di truyền này [35]. Tuy nhiên, tại nhiều nước trên thế giới và nước ta hiện nay, việc điều trị bệnh nhân thalassemia gặp rất nhiều khó khăn, việc điều trị bằng ghép tế bào gốc rất tốn

kém, hiệu quả không cao, nhiều biến chứng [76],[80]. Tỷ lệ tử vong do bệnh thalassemia nói chung còn rất cao, chất lượng cuộc sống giảm rất nhiều, chi phí điều trị cao, là gánh nặng cho gia đình và xã hội [65].

Bệnh xảy ra khắp nơi trên thế giới, liên quan chặt chẽ với nguồn gốc dân tộc. Bệnh phân bố khắp toàn cầu song có tính địa dư rõ rệt [79]. Số người mang gen bệnh trên thế giới rất lớn. Theo Suthat Fucharoen tỷ lệ mang gen bệnh

α thalassemia ở các nước Đông Nam Á thay đổi tùy theo từng khu vực, từng quốc gia. Ở Thái Lan là 10-30% dân số, ở Indonesia là 6-16% [42]. Theo Liên Đoàn Thalassemia Quốc Tế, có tới 70 triệu người mang gen β thalassemia trên thế giới, riêng khu vực Châu Á là 60 triệu người mang gen bệnh [7]. Ở khu vực Đông Nam Á tỷ lệ mang gen β thalassemia ở Nam Á, vùng châu Á Thái Bình Dương là 0,4-6,8%, có 45346 ca mắc mới hàng năm [51].

Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Dương Bá Trục năm 1996 tỷ lệ người mang gen α thalassmia ở miền Bắc là 2,3% [17]. Theo Nguyễn Công Khanh, bệnh β thalassemia là nguyên nhân hàng đầu gây thiếu máu, tan máu nặng ở trẻ em. Tỷ lệ người mắc bệnh phân bố trong cả nước và khác nhau tùy từng địa phương, từng nhóm dân tộc. Đặc biệt, tỷ lệ mang gen bệnh rất cao ở các dân tộc ít người như: Mường (20,6%), Thái (11,4%), Tày(11,0%), Nùng (7,1%), Pako(8,33%) [7], [14].

Đắk Lắk là tỉnh có nhiều dân tộc cùng chung sống: người Kinh, người Êđê, M'ông và một số dân tộc di cư ở phía bắc như Tày, Nùng, Dao... Người Êđê, M'ông là hai dân tộc sống lâu đời ở Đắk Lắk Dân số của Đắk Lắk khoảng 1,8 triệu người, đông nhất là người Kinh, sau đó là hai dân tộc là Êđê và M'ông. Người Êđê có dân số đông nhất trong các dân tộc thiểu số

của tỉnh Đắk Lắk với ước tính năm 2012 là 300.108 người. Cơ sở xã hội truyền thống là buôn. Người Êđê cư trú chủ yếu tại Thành phố Buôn Ma Thuột, huyện CưMgar, Krông Păk, Krông Buk và M'Drak. Tộc người thiểu số với dân số nhiều thứ hai ở tỉnh Đắk Lắk là người M'ông với dân số khoảng 41.814 người. Người M'ông thuộc nhóm Bahnar Nam, phân bố tập trung nhiều ở các huyện Lắk, Krông Bông, Krông Nô, Buôn Đôn. Người M'ông sống trong những ngôi làng mà họ gọi là bon.

Năm 1985 nghiên cứu của Dương Bá Trục cho thấy tỷ lệ mắc β thalassemia ở dân tộc Êđê là 1% và tỷ lệ mắc bệnh hemoglobin E là 41%. Tuy nhiên theo nhận định một số tác giả tỷ lệ mắc β thalassemia ở đồng bào các dân tộc thiểu số hiện nay ở Tây Nguyên có thể cao hơn nhiều. Riêng về α thalassemia hiện nay chưa có nghiên cứu nào về tỷ lệ mang gen cũng như các đột biến gen α globin trên người Êđê và M'ông.

Vậy thực trạng mang gen bệnh α và β thalassemia trong cộng đồng người Êđê và M'ông hiện nay như thế nào? Ở dân tộc Êđê và M'ông thường gặp các kiểu đột biến gì trên gen α và β ? Tỷ lệ của các kiểu đột biến thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông có gì khác so với các dân tộc khác và các tộc người khác trong vùng Đông Nam Á và trên thế giới? Nhằm nhận định tình trạng bệnh trong cộng đồng người Êđê và M'ông từ đó có những kế hoạch áp dụng các biện pháp phòng bệnh. Vì vậy chúng tôi làm nghiên cứu này nhằm tìm hiểu tỷ lệ mang gen bệnh và các kiểu đột biến bệnh α và β thalassemia để tạo cơ sở cho việc áp dụng sàng lọc trước sinh và tư vấn di truyền trước hôn nhân nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh trong cộng đồng, hạn chế bớt sinh ra thể nặng.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tỷ lệ mang gen, kiểu hình gen và sự khác biệt về tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk.
2. Xác định tỷ lệ mang gen, kiểu hình gen và sự khác biệt về tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Hemoglobin và phân loại hemoglobin

Hemoglobin bình thường gồm 2 chuỗi α và 2 chuỗi β . Hemoglobin chiếm đa số ở người trưởng thành là HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$). Gen tổng hợp chuỗi α và β globin chứa 141 và 146 amino a-xít. Ngoài HbA₁, hồng cầu người còn chứa một lượng nhỏ HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) và HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Chuỗi δ (delta) và γ (gamma) polypeptid tương tự như chuỗi β nhưng khác ở a-xít amin trong chuỗi. HbA₂ bình thường chiếm khoảng 2-3% tổng Hb. HbF là Hb của thai nhi trong 2 tam cá nguyệt cuối thai kỳ. Bởi vì nó không gắn với 2,3-diphosphoglycerate nên ái lực đối với oxy của nó cao hơn HbA₁. Bằng cách này HbF tăng khả năng lấy oxy từ nhau thai. HbF chiếm một tỷ lệ nhỏ trong hồng cầu người trưởng thành.

Ở người có 6 loại Hb bình thường được thấy trong hồng cầu trong thời kỳ phôi thai, thai nhi và người lớn. Hb ở thời kỳ phôi thai là Hb Gower 1, Hb Gower 2 và Hb Portland. Hb ở thời kỳ thai nhi đến khi trưởng thành là HbA₁, HbA₂ và HbF, thời gian xuất hiện và thành phần các Hb thay đổi theo từng thời kỳ.

Bảng 1.1. Cấu trúc hemoglobin và thời kỳ xuất hiện hemoglobin sinh lý [7]

Hb sinh lý	Cấu trúc globin	Thời kỳ xuất hiện
Hb Gower 1	$\xi_2\varepsilon_2$	Phôi thai 2-3 tuần tồn tại 1-2 tháng đầu của thai
Hb Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Phôi thai 2-3 tuần tồn tại 1-2 tháng đầu của thai
Hb Portland	$\zeta_2\gamma_2$	Phôi thai 2-3 tuần
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	Thai nhi 5 tuần, là Hb chủ yếu ở thai nhi
HbA ₁	$\alpha_2\beta_2$	Thai nhi 6 tuần là Hb chủ yếu ở người bình thường
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	Thai nhi lúc gần sinh Hb ở người bình thường

HbF: $\alpha_2\gamma_2$: là Hb chủ yếu của thai nhi. Ở trẻ sơ sinh bình thường HbF là 55-85%. Khi trẻ khoảng 1 năm tuổi, lượng HbF giảm còn khoảng 1% như ở hầu hết người lớn [68].

HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$): là Hb chủ yếu ở người trưởng thành

HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$): là Hb mà chức năng sinh lý không rõ ràng. Ở người bình thường HbA₂ chiếm khoảng 2-3%.

Gen mã hóa tổng hợp globin polypeptid được đặt trong 2 cụm nhỏ. Gen α nằm ở đầu tận của nhánh ngắn nhiễm sắc thể 16 (16p13.3). Gen β nằm ở nhiễm sắc thể 11 tại vị trí 11p15.5 [69].

Cụm gen α globin chứa 3 gen chức năng ζ , α_2 , α_1 định thứ tự theo chiều từ 5' đến 3' dọc theo chiều nhiễm sắc thể. Chuỗi ζ (zeta) globin được mã hoá bởi gen ζ . Hb bào thai chứa chuỗi ζ là Hb Gower1 ($\zeta_2\varepsilon_2$) và Hb

Portland $\zeta_2\gamma_2$. Gen đôi α_1, α_2 mã hoá hai chuỗi polypeptides giống nhau. Phân tích chuỗi DNA (Deoxyribonucleic acid) đã bộc lộ 3 giả gen α : giả gen (ζ_1 , giả gen α_1 và giả gen α_2) gần như giống nhau về mặt chức năng nhưng khác nhau về mã hoá chuỗi và điều hoà vùng dịch mã những gen không hoạt động này cũng khác nhau.

Năm gen chức năng $\epsilon, \zeta, \gamma, \delta, \beta$ hiện diện trong cụm gen β được sắp xếp theo chiều từ 5' đến 3' theo thứ tự mà chúng thể hiện trong suốt quá trình phát triển. Sản phẩm của gen ϵ phôi thai được tìm thấy trong Hb phôi thai: Hb Gower1 là $\zeta_2\epsilon_2$ và Hb Gower 2 là $\alpha_2\epsilon_2$. Gen γ bào thai là một gen đôi nhưng mã hóa globin khác nhau chỉ ở vị trí a-xít amin 136.

Gen δ mã hoá 1 chuỗi polypeptide khác với chuỗi β chỉ 10 trong 146 a-xít amin và nó chỉ chiếm nồng độ thấp trong hồng cầu người trưởng thành (<3% của chuỗi β). Chuỗi δ globin chiếm tỷ lệ thấp là do sự khác nhau trong điều hoà và ức chế RNA (Ribonucleic acid) thông tin và sự bất ổn định của δ -mRNA. Chỉ một gen β globin chức năng có mặt trong cụm. β globin là globin chiếm đa số trong hồng cầu người trưởng thành.

1.2. Bệnh thalassemia

1.2.1. Phân loại bệnh thalassemia: Phân loại α hay β thalassemia là do sự thiếu hụt tổng hợp α hay β globin.

1.2.1.1. α thalassemia

Mỗi nhiễm sắc thể 16 có 2 gen chi phối tổng hợp α globin. Như vậy cặp nhiễm sắc thể số 16 có 4 alen chi phối tổng hợp α globin. Các thể lâm sàng của α thalassemia phụ thuộc vào tổn thương 1, 2, 3 hoặc 4 gen α globin tương ứng. Đột biến α thalassemia gồm xóa đoạn và không xóa đoạn. Có

khoảng 35 đột biến xóa đoạn và hơn 40 đột biến không xóa đoạn ảnh hưởng đến 2 gen α globin trên nhiễm sắc thể thứ 16 [85].

Bảng 1.2. Tương xứng giữa kiểu hình và thành phần Hb Bart's lúc sinh [27]

Thể bệnh	Số gen đột biến	Biểu hiện lâm sàng	Nồng độ Hb Bart's
α thalassemia thể ẩn	1	Không triệu chứng hoặc có thiếu máu nhẹ	1-2%
Mang gen α thalassemia	2	Thiếu máu nhẹ nhược sắc	5-10%
Bệnh HbH	3	Thiếu máu vừa, nhược sắc, hồng cầu nhỏ	10-30%
Phù nhau thai Hb Bart's	4	Đa số thiếu máu rất nặng và đa số chết ngay sau sinh	97% và 3% HbH

1.2.1.2. β thalassemia

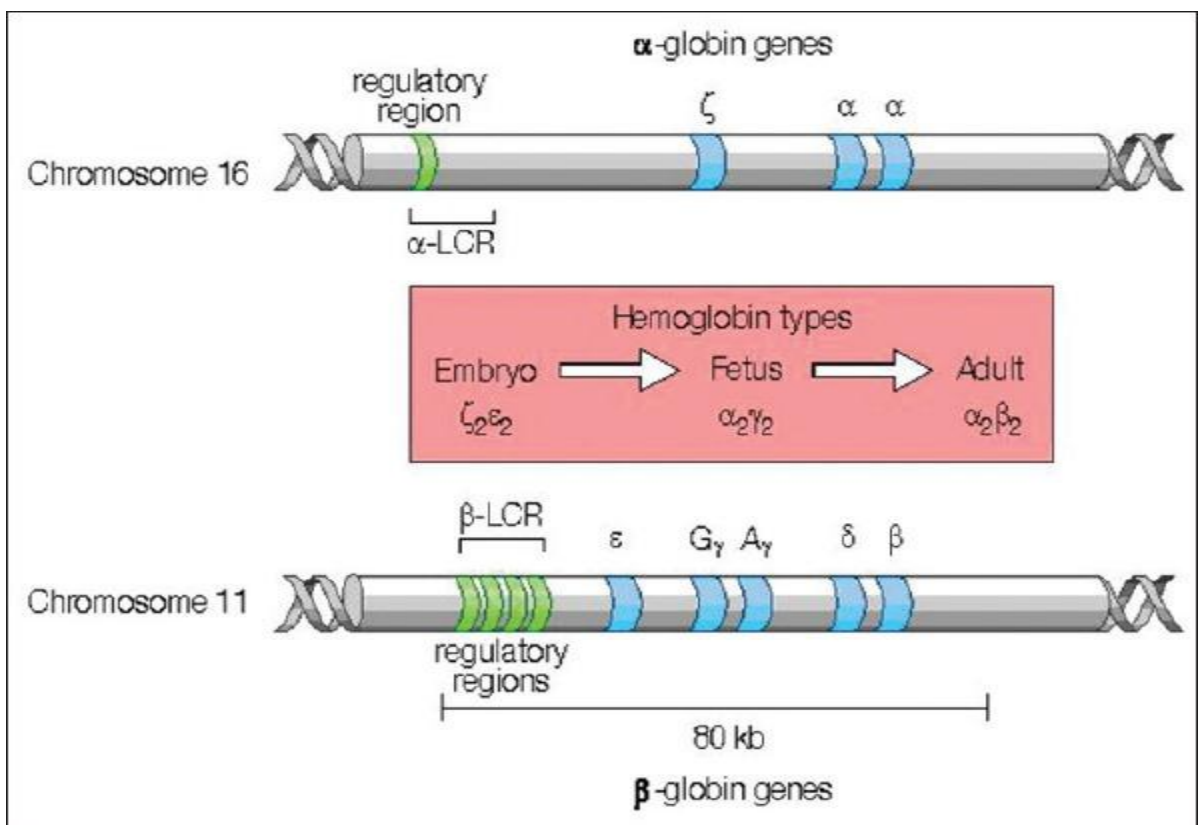
Bệnh β thalassemia gồm 4 thể lâm sàng: người mang gen bệnh thể ẩn, mang gen thalassemia (thalassemia trait), thalassemia trung gian và thalassemia nặng. Đột biến gen β gây mất một phần chức năng gen β gây β^+ , còn gây mất hoàn toàn chức năng gen β gây β^0 thalassemia. Biểu hiện lâm sàng của β thalassemia khá phức tạp phụ thuộc vào mức độ tổn thương gen β , mức độ dư thừa chuỗi α và tồn tại huyết sắc tố bào thai.

Bảng 1.3. Kiểu hình, kiểu gen bệnh β thalassemia [73]

Kiểu hình	Kiểu gen	Lâm sàng
Mang gen bệnh	β/β^+ (một gen β tổn thương nhẹ)	<ul style="list-style-type: none"> - Không triệu chứng - Không có bất thường về huyết học
Nhẹ (Trait/ minor)	β^0/β hoặc β^+/β (gen β tổn thương mức độ nhẹ và trung bình)	<ul style="list-style-type: none"> - Triệu chứng lâm sàng không rõ ràng - Hồng cầu nhỏ nhược sắc
Trung gian (intermedia)	<ul style="list-style-type: none"> - β^0/β^+, β^+/β^+, với gen β tổn thương mức độ nhẹ - β^0/β^+, β^+/β, β^+/β với gen β tổn thương mức độ trung bình - β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+ và xóa đoạn hoặc không xóa đoạn α thalassemia - β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+ và có khả năng tăng tổng hợp chuỗi γ - Các thể xóa đoạn của $\alpha\beta$ thalassemia và tồn tại huyết sắc tố bào thai - β^+/β hoặc β^+/β và đa tổng hợp chuỗi α 	<ul style="list-style-type: none"> - Biểu hiện lâm sàng muộn - Thiếu máu nhẹ, trung bình - Không phụ thuộc truyền máu - Độ nặng lâm sàng thay đổi từ nhẹ đến nặng
Nặng (major)	$\beta^0\beta^0$, $\beta^+\beta^+$, β^0/β^+	<ul style="list-style-type: none"> - Biểu hiện lâm sàng sớm - Thiếu máu nặng - Phụ thuộc truyền máu

1.2.2. Quy luật di truyền: bệnh thalassemia di truyền theo alen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường [71].

1.2.3. Cơ chế di truyền: bệnh có thể do gen bệnh truyền từ bố, mẹ cho con hoặc có thể do đột biến mới phát sinh qua quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ đi vào thể hệ con, sự biểu hiện ở thể hệ con còn phụ thuộc vào kiểu gen, tùy theo mức độ đột biến gen mà có những thể bệnh khác nhau.



Hình 1.1. Gen α và β globin (trên nhiễm sắc thể 16 và 11)

“Nguồn: Jain D, 2014” [51]

1.2.4. Nguyên nhân

1.2.4.1. Bệnh α thalassemia: hai nguyên nhân chính là xóa đoạn và không xóa đoạn

- Xóa đoạn: có thể do
 - Kết quả trao đổi chéo không cân bằng dẫn đến mất một gen α .
 - Khuyết đoạn lớn trên nhiễm sắc thể số 16 có thể dẫn đến mất 2 gen α .
- Không xóa đoạn: những đột biến vô nghĩa, đột biến điểm hoặc đột biến lệch khung có thể dẫn đến mất chức năng gen α .

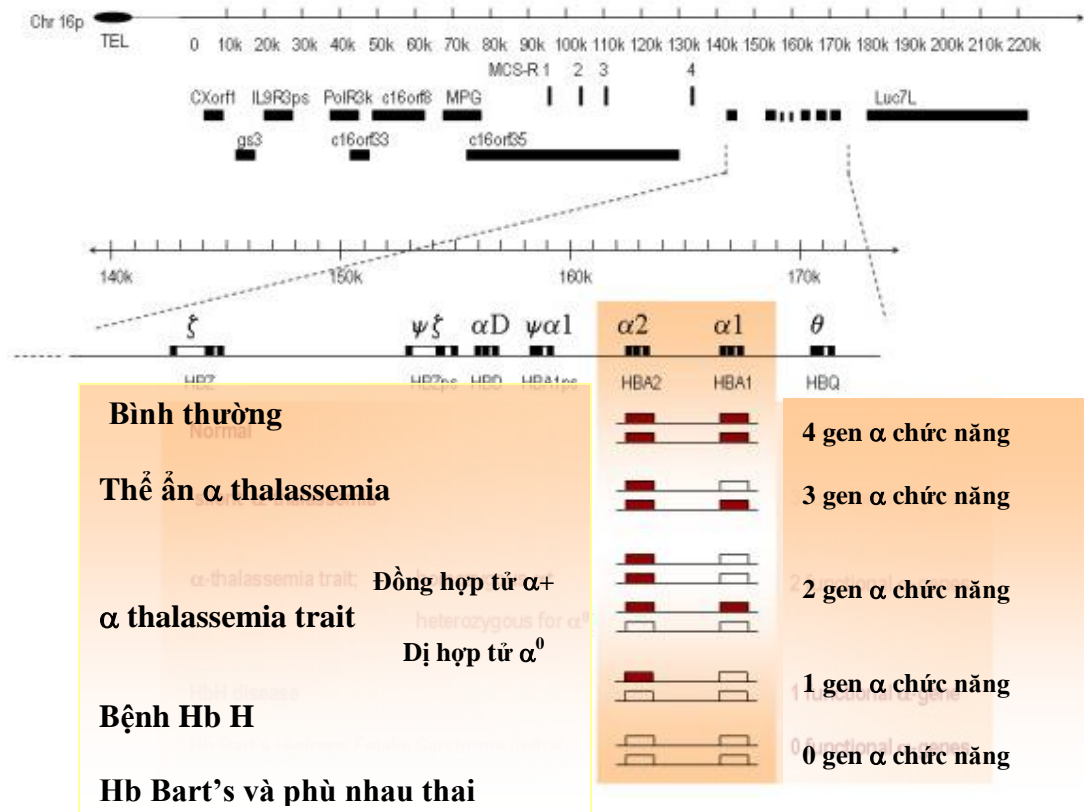
1.2.4.2. Bệnh β thalassemia: một số nguyên nhân chính trong bệnh β thalassemia là do các đột biến sau [1]:

- Đột biến điểm tại vùng promoter
- Đột biến vô nghĩa
- Đột biến điểm nối
- Đột biến trong các exon
- Đột biến tại vị trí gắn đuôi poly A
- Đột biến khung

1.3. Gen α globin

Các gen chi phối sự hình thành chuỗi zeta (ζ), alpha (α) nằm trên nhiễm sắc thể số 16 [32]. Tùy theo giai đoạn phát triển cá thể mà các chuỗi globin được tổng hợp khác nhau [93].

1.3.1. Cấu trúc gen α globin



Hình 1.2. Cấu trúc của cụm gen α globin trên nhiễm sắc thể 16

"Nguồn: Hartevelde C, 2010" [46]

Cả hai gen α_1 và gen α_2 có 3 exon. Các mRNA sản xuất bởi gen α_1 và gen α_2 có vùng mã hóa giống hệt nhau. Cụm gen globin α gồm 3 gen chức năng:

- Gen ξ mã hóa cho mạch ζ là thành phần của Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$).
- Gen đôi α_1 và α_2 mã hóa cho mạch globin α (gen α_1 và gen α_2).

Phân tích DNA còn phát hiện cấu trúc giống gen globin: giả gen ζ , giả gen α_1 và giả gen α_2 không hoạt động [7].

Gen α -globin là một gen đôi (gen α_1 và gen α_2) nằm ở đầu tận của nhiễm sắc thể 16 (16p13.3). Gen α_1 và gen α_2 nằm giữa 2 vùng khoảng 4

kilobyte (kb). Mức độ giải mã của 2 gen khác nhau, gen α_2 sản xuất chuỗi α globin gấp 2 đến 3 lần so với gen α_1 . Sự hoạt động 2 gen α globin này quyết định số lượng cấu trúc α biến thể. Đột biến của gen α_1 hoặc gen α_2 và sinh lý bệnh của xóa đoạn hay không xóa đoạn cũng thay đổi tùy thuộc vào mất hay hai một gen α_1 và α_2 .

Cơ chế phân tử dẫn đến đột biến của cả 2 gen α_1 hoặc α_2 gồm:

- Đột biến xóa đoạn
- Đột biến không xóa đoạn
 - Đột biến liên quan điểm nối RNA
 - Đột biến chấm dứt chuỗi.
 - Đột biến khung.
 - Đột biến vô nghĩa.

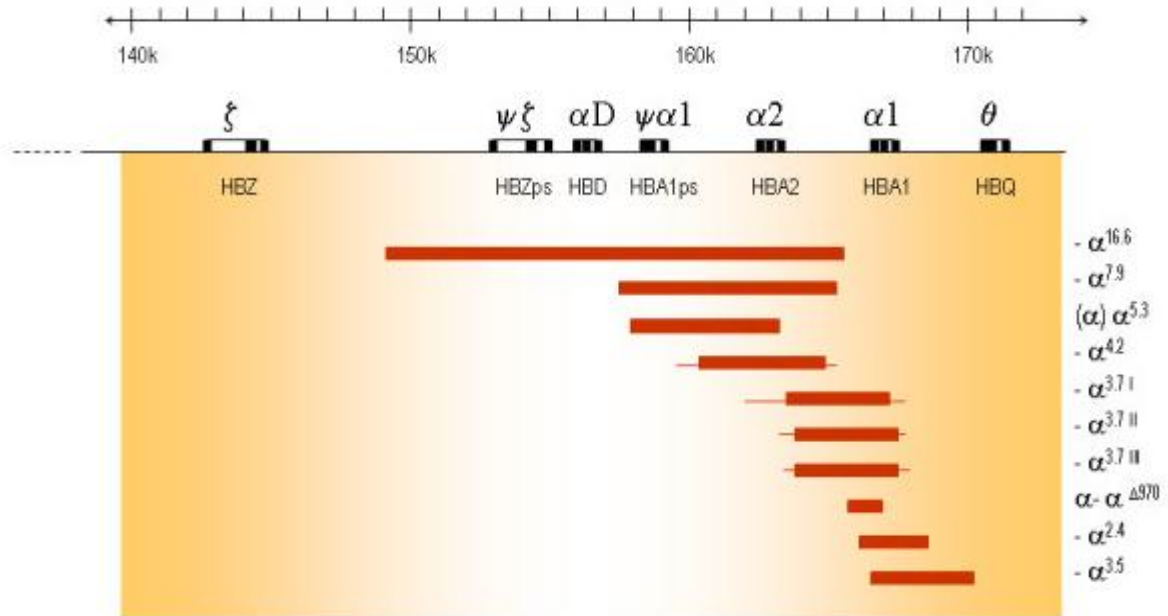
Đột biến gen α globin gây nên sự sản xuất chuỗi globin biến thể không ổn định Hb^{Quong Sze}, các chuỗi globin này không thể tự kết hợp với nhau như chuỗi β tạo β_4 và chúng nhanh chóng bị thoái hóa gây nên lâm sàng bệnh α thalassemia.

Hoạt động của gen α_1 và gen α_2 được điều hòa bởi vùng gọi là HS 40 có kích thước khoảng 40kb nằm ở đầu tận so với cụm gen α globin. Xóa đoạn chứa vùng HS 40 dẫn đến các thể bệnh α thalassemia vì cấu trúc này điều hòa cả 2 gen α globin.

1.3.1.2. α^+ thalassemia: hai đột biến α thalassemia thường gặp ở Đông Nam Á là thể xóa đoạn 3.7kb ($-\alpha^{3.7}$) và xóa đoạn 4.2 kb ($-\alpha^{4.2}$).

- Xóa đoạn $-\alpha^{3.7}$: đột biến có kích thước 3,7kb, chia thành 3 vị trí là I, II, và III, là đột biến xóa đoạn α thalassemia thường gặp nhất ở Đông Nam Á.

– Xóa đoạn $-\alpha^{4.2}$: xóa đoạn có kích thước 4,2 kb làm nhiễm sắc thể chỉ có một gen α globin.



Hình 1.3. Xóa đoạn một gen gây α^+ -thalassaemia

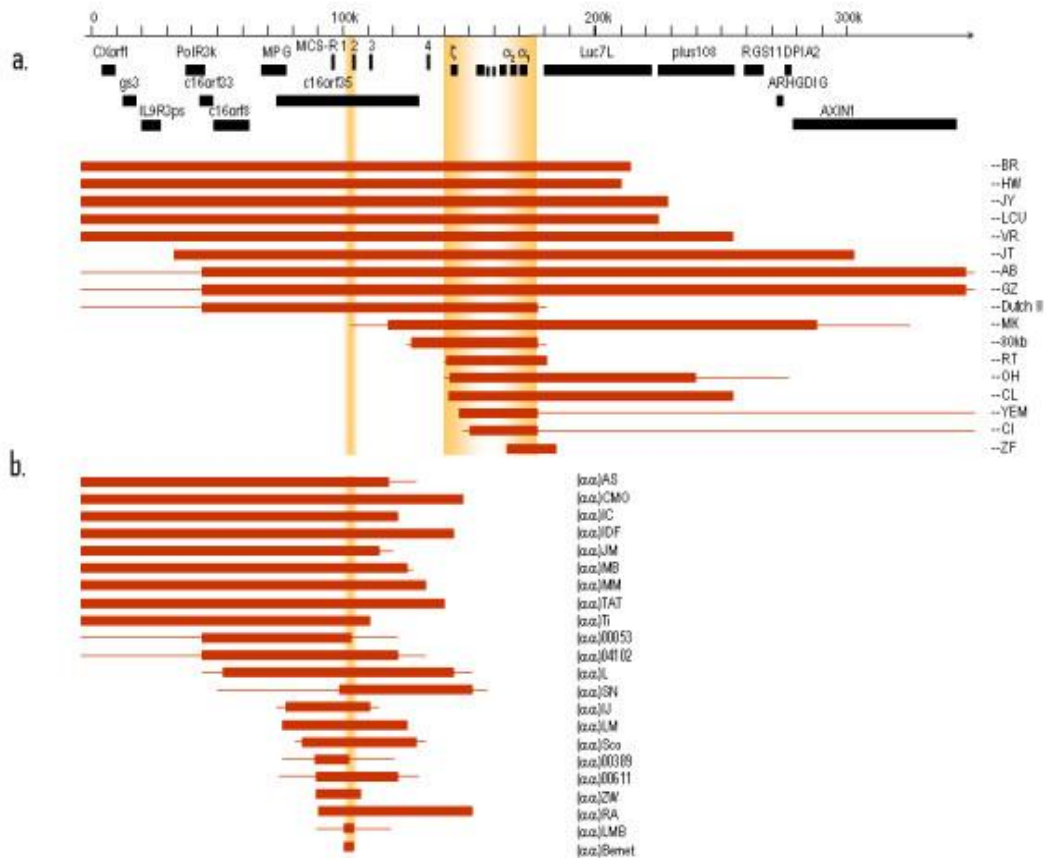
“Nguồn: Hartevelde C, 2010” [46]

1.3.1.3. α^0 thalassaemia

– **Xóa đoạn:** xóa đoạn cả 2 gen α globin (đôi khi mất cả gen HBZ) gây nên sự vắng mặt hoàn toàn alen sản xuất α globin): xóa đoạn có thể có kích thước thay đổi từ vài kb đến hơn 250 kb và do các cơ chế phân tử bao gồm tái tổ hợp, chuyển đoạn, xóa đoạn của nhiễm sắc thể 16. Hơn 20 xóa đoạn α^0 -thalassaemia đã được báo cáo:

- Phổ biến nhất ở vùng Đông Nam Á là đột biến SEA ($--\alpha^{SEA}$) và đột biến Filipino ($--\alpha^{FIL}$).
- Mất 2 alen $--\alpha^{5.2}$ và $-(\alpha)^{20.5}$, mất gen α_2 và một phần của gen α_1 tạo α^0 thalassaemia.

- Xóa đoạn chứa gen α_1 và gen theta và cụm gen α globin gây nên α^0 thalassemia.
- 9 loại xóa đoạn chứa HS-40 của gen α -globin gây ra α^0 -thalassemia.



Hình 1.4. Xóa đoạn gây α^0 thalassemia

“Nguồn: Hartevelde C, 2010” [46]

a. Đột biến xóa 2 đoạn lớn gồm cả hai gen α globin

b. Đột biến xóa vùng điều hòa gen α globin để lại gen α globin còn nguyên vẹn

– **Không xóa đoạn:** ít gặp hơn, α thalassemia do đột biến điểm hoặc do đa đột biến chèn đoạn, xóa đoạn vùng quan trọng chứa gen α globin. Đột

biến không xóa đoạn α thalassemia có ảnh hưởng nặng nề đến gen α globin hơn là đơn thuần xóa đoạn α globin. Hiện tượng này có thể lý giải do đột biến này ảnh hưởng chính lên gen α_2 , là gen chiếm ưu thế hơn gen α_1 . Không có sự bù trừ nào xảy ra để duy trì chức năng của gen α globin khi gen này bị bất hoạt bởi đột biến điểm. Ngược lại sự bù trừ có thể gia tăng để duy trì chức năng gen α khi chỉ xóa đoạn gen α .

1.3.2. Phân bố đột biến gen α globin

Hiện nay, có khoảng 40 đột biến gây không xóa đoạn α -thalassemia đã được biết đến [85].

Đột biến không xóa đoạn phổ biến nhất, thường gặp ở Nam Á là Hb Constant Spring (HbCS), do đột biến này gây chấm dứt codon của gen α_2 . Đột biến này dẫn đến sản xuất chuỗi α globin chỉ có 31 a-xit amin. HbCS có tính chất không ổn định. Dị hợp tử HbCS và các thay đổi kéo dài chuỗi khác tạo nên các phenotype α^0 thalassemia. Vài đột biến gây thay đổi cấu trúc chuỗi α chỉ xảy ra ở 1 nhiễm sắc thể, tổn thương chỉ 1 gen α globin (như HbQ^{Thailand}, HbG^{Philadelphia}).

Bảng 1.4. Đột biến α thalassemia ở các nhóm chủng tộc [46]

Nhóm chủng tộc	Loại đột biến	Các đột biến	Phổ biến ở vùng
Địa Trung Hải	α^0	-- ^{MED I}	Tương đối phổ biến ở Hy Lạp, Cyprus, Thổ Nhĩ Kỳ
		-- ^{MED II}	Tương đối hiếm, miền nam nước Ý, Hy Lạp, Thổ Nhĩ Kỳ.
		--(α) ^{20.5}	phổ biến ở Hy Lạp, Cyprus, Thổ Nhĩ Kỳ
	α^+	- α ^{3.7}	Phổ biến ở Địa Trung Hải
		α ^{IVS I(-5 nt)} α	Tương đối phổ biến
		α ^{CS} α	Tương đối hiếm ở Hy Lạp, Đông Nam Á.
		$\alpha\alpha$ ^{cd119C>T}	Hb Groene Hart, phổ biến ở Morocco, Tunisi.
		$\alpha^+ - \alpha^0$ α ^{PA1(AATAAG)} α	Đồng hợp tử gây bệnh HbH, dị hợp tử với α^0 thalassemia xóa đoạn gây hội chứng giống Hb Bart's
	α ^{PA2(AATGAA)} α		
Trung Đông	α^0	-- ^{MED I}	Phổ biến ở Iran, Palestine, Ả rập
	α^+	- α ^{3.7}	Phổ biến ở Iran, Palestine, Ả rập
	$\alpha^+ - \alpha^0$ α ^{PA1(AATAAG)} α		Khá phổ biến ở các nước Ả rập
Ấn Độ	α^+	- α ^{3.7}	Phổ biến
		- α ^{4.2}	Ít phổ biến
		α ^{Koya Dora} α	Tương đối hiếm
		α ^{IVS I-II7} α	Tương đối hiếm
		$\alpha^+ - \alpha^0$ α ^{PA3(AATA--)} α	Tìm thấy ở người Suri

Nhóm chủng tộc	Loại đột biến	Các đột biến	Phổ biến ở vùng
Đông Nam Á	α^0	-- SEA	Phổ biến nhất ở châu Á
		-- FIL	Chủ yếu ở người Philippin
		-- THAI	Phổ biến ở cộng đồng người Thái
	α^+	$-\alpha^{3.7}$	Khá phổ biến
		$-\alpha^{4.2}$	Khá hiếm
		$\alpha^{CS} \alpha$	Phổ biến ở Trung Quốc
		$\alpha^{Suan Dok} \alpha$	Tìm thấy ở Thái Lan, Lào.
		$\alpha^{Quong Sze} \alpha$	
		$\alpha^{Paksé} \alpha$	
		$\alpha^{init A-G} \alpha$	Phổ biến ở Việt Nam
	$\alpha^{init -TG} \alpha$	Phổ biến ở Đông nam Á	
Châu Phi, Châu Mỹ và vùng Caribe		$-\alpha^{3.7 init (-2 bp)}$	Gặp ở Châu Phi và bắc Mỹ
	α^+	$-\alpha^{3.7}$	Phổ biến
		$-\alpha^{3.7 Cd14 T>G}$	Hb Evanston, khá hiếm, cũng tìm thấy như alen $\alpha^T \alpha$ ở người Suri
		$\alpha^{Seal Rock} \alpha$	Tương đối hiếm
Bắc Âu, Cauca	α^0	- Dutch I	Hiếm, xảy ra ở người Hà Lan, Đức.
		- Dutch II	Hiếm, tìm thấy ở những gia đình có tổ tiên người Hà Lan.
		- Brit	Hiếm, tìm thấy ở những người có tổ tiên người Anh
	α^+	$\alpha^{IVS1-116} \alpha$	Hiếm, tìm thấy ở những người có tổ tiên người Hà Lan
		$\alpha^{IVSII-2} \alpha$	Rất hiếm, tìm thấy ở những người có tổ tiên người Hà Lan
		$\alpha^{cd129} \alpha$	Hb Utrecht tìm thấy ở những người có tổ tiên người Hà Lan.

1.3.3. Rối loạn do kết hợp với bệnh di truyền khác

1.3.3.1. Hội chứng chậm phát triển phối hợp α thalassemia (Alpha-thalassemia retardation-16 syndrome): là một hội chứng xóa đoạn gen tiếp giáp do mất một đoạn lớn nhánh ngắn nhiễm sắc thể thứ 16 từ vị trí 16p13.3 đến đầu tận, mất cả 2 gen α_1 và gen α_2 : những bệnh nhân này thường có tật đầu nhỏ và chậm phát triển tâm thần [81]. Khuôn mặt đặc trưng và khèo chân phổ biến, dương vật nhỏ. Đột biến xóa đoạn này xóa cả 2 gen α_1 và gen α_2 tạo thể cis α thalassemia (--/ $\alpha\alpha$). Xét nghiệm để chẩn đoán thể này là FISH, MLPA [78].

1.3.3.2. Hội chứng khuyết tật trí tuệ liên kết với nhiễm sắc thể giới tính: (Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability (ATRX) syndrome):

Đây là một dạng hiếm của α thalassemia, đặc trưng bởi tính năng đặc biệt sọ và mặt, 80% bất thường bộ phận sinh dục với dương vật nhỏ và tinh hoàn không xuống hạ nang hoặc bộ phận sinh dục không rõ ràng, chậm phát triển tâm thần vận động nặng với giảm trương lực cơ. Cá nhân bị ảnh hưởng thường karyotype có nhiễm sắc thể 46 XY bình thường.

ATRX là do đột biến gen. Gen quy định ATRX nằm ở vị trí Xq13.1 [81]. Hơn 125 đột biến trong gen ATRX đã được xác định trong những người có hội chứng X liên kết với α thalassemia gây khuyết tật trí tuệ. Đột biến phổ biến nhất là thay đổi tổng hợp protein (amino a-xít) trong protein ATRX. Đột biến khác chèn hoặc xóa đoạn chứa gen ATRX hoặc thay đổi gen tổng hợp protein.

Các đột biến có thể gây mất ổn định các protein ATRX hoặc ảnh hưởng đến tương tác của nó với các protein khác. Những thay đổi này ngăn chặn các protein ATRX làm giảm hoạt động của các gen α_1 và gen α_2 gây ra α thalassemia [78].

Trong hội chứng ATRX, cụm gen α globin và vùng điều hòa gen HS-40 trên nhiễm sắc thể 16 còn nguyên vẹn [78],[86].

1.3.4. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia

Khảo sát bằng điện di Hb ở người trưởng thành khó phát hiện tần suất mang gen bệnh α thalassemia. Để khảo sát tỷ lệ mang gen α thalassemia các tác giả trên thế giới thường sử dụng chỉ số Hb Bart's trong máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh sau đẻ [10],[42], [64]. Chỉ số nồng độ Hb Bart's có giá trị khảo sát khác nhau tùy theo từng nghiên cứu. Theo nghiên cứu của tác giả Munkongdee và cộng sự thì chỉ số cắt cho chẩn đoán mang gen α thalassemia ở trẻ sơ sinh là Hb Bart's = 0,2% [72].

Tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan tại bệnh viện Từ Dũ cho thấy 98,7% bệnh α thalassemia do 4 loại alen đột biến gây ra: $-\alpha^{SEA}$, $-\alpha^{3.7}$, α^{CS} và $-\alpha^{4.2}$ [5].

Đông Nam Á gồm 10 nước và có khoảng 400 triệu dân, tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia khác nhau tùy theo quốc gia, dân tộc. Tỷ lệ mang gen bệnh ở Bắc Thái Lan và Lào từ 30-40%, 4,5% ở Malaysia, 5% ở các đảo Philipin [42], tại Trung Quốc là 7,19% [63].

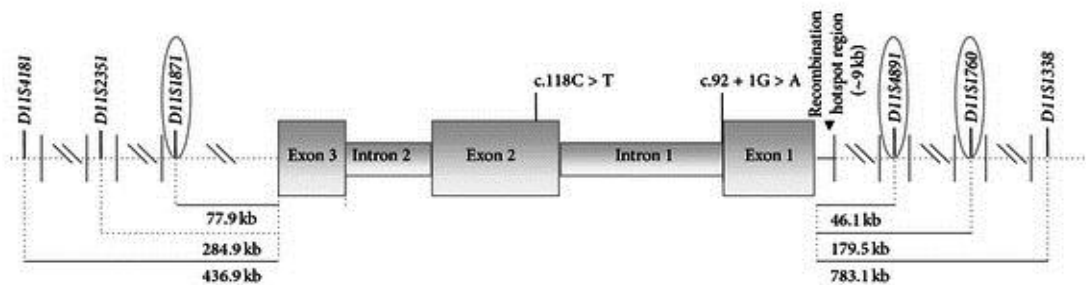
1.4. Gen β globin

1.4.1. Cấu trúc gen β globin

Bệnh β thalassemia di truyền theo quy luật alen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường. Các gen chi phối hình thành chuỗi epsilon (ϵ), gamma (γ), delta (δ), beta (β) gây đột biến β thalassemia nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể 11 (11p15.5), dài 1600bp, gồm 3 exon và 2 intron.

Cho đến nay, có khoảng hơn 1000 đột biến đã được tìm thấy trên gen β globin, xếp vào 2 nhóm: nhóm gây mất hoàn toàn số lượng chuỗi β globin, làm mất chức năng của gen β gây β^0 globin và nhóm làm giảm số lượng chuỗi

β globin gây β^+ globin. Các đột biến này mang tính đặc trưng và phân bố với tỷ lệ khác nhau ở từng dân tộc.



Hình 1.5. Sơ đồ của gen β globin

“Nguồn: Fernandez R, 2013” [37]

Trong bệnh β thalassemia, chuỗi β globin bị thiếu hụt, chuỗi α globin được sản xuất quá mức và hình thành phức hợp Hb đồng nhất chỉ có một loại chuỗi α . Những Hb ở dạng không hòa tan và tủa trong những tế bào dẫn tới bị phá hủy bởi tủy xương và lách. Cũng giống như bệnh α thalassemia, những tế bào hồng cầu trong β thalassemia bị giảm kích thước và số lượng [29].

Đột biến gen này dẫn đến không tổng hợp hoặc giảm tổng hợp chuỗi β globin, thay vào đó là sự tăng tổng hợp các chuỗi γ và các chuỗi α để tạo thành HbF ($\alpha_2\gamma_2$), tăng tổng hợp các chuỗi γ và các chuỗi δ để tạo thành HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$). Vì vậy người bệnh có HbF và HbA₂ nhiều hơn bình thường [36].

Nếu cả hai gen β globin đều bị đột biến mất chức năng hoàn toàn, không sản xuất được β globin, khi đó gọi là β^0 thalassemia, người bệnh không có HbA₁. Nếu một trong hai gen β bị đột biến nhưng vẫn sản xuất một lượng nhỏ β globin khi đó gọi là β^+ thalassemia. β thalassemia phối hợp với HbE tạo thành thể phối hợp β thalassemia/HbE. Thể này có hồng cầu F từ 10-80% và HbE [89].

1.4.2. Một vài cơ chế đột biến trong tổng hợp chuỗi β globin [80]

- **Khiếm khuyết sao mã:** đột biến ảnh hưởng đến trình tự promoter sao mã gây nên giảm tổng hợp chuỗi β globin. Kết quả là tổng hợp một phần chuỗi β gây nên β^+ thalassemia [80].
- **Khiếm khuyết dịch mã:** đột biến gây nên chấm dứt chuỗi gián đoạn β globin RNA. Thể này gây nên không tổng hợp được chuỗi β globin gây nên β^0 -thalassemia [80].
 - Đột biến tại vị trí 101 đột biến thay đổi Nucleotid C→T gây β^+ đột biến này thường gặp ở người Thổ Nhĩ Kỳ, Bulgari, Ý [69].
 - Tại vị trí -92 đột biến thay đổi Nu C→T gây β^+ đột biến này thường gặp ở người Địa trung Hải. Tại vị trí -88 đột biến thay đổi Nu C→T gây β^+ . Cũng tại vị trí này nếu Nu C→A. Tại vị trí 86 và 87 C→G gây β^+ cũng thường gặp tại dân cư vùng Địa Trung Hải. Tại vị trí 28 A→C hoặc G thường gặp ở Trung Quốc [69].
- **Khiếm khuyết mRNA nối:** đột biến dẫn đến khiếm khuyết mRNA biến đổi các Nu. Tùy thuộc vào cho dù một phần của điểm nối vẫn còn nguyên vẹn hoặc là hoàn toàn bị biến đổi, mà có thể dẫn đến β^+ thalassemia hay β^0 thalassemia.

Vị trí đột biến:

- Đột biến điểm tại vùng promoter
- Những đột biến vô nghĩa
- Đột biến tại những dấu hiệu nối
- Đột biến trong các exon
- Đột biến tại vị trí gắn đuôi poly A
- Những đột biến khung

1.4.3. Một số đột biến thường gặp [52],[89]:

1.4.3.1. Đột biến tại vùng promotor: thay thế nucleotid tại vị trí hộp TATA hoặc CACCC dẫn đến giảm tổng hợp chuỗi globin β chỉ còn 10% so với bình thường.

1.4.3.2. Đột biến thay thế [69]:

- Ở codon 15 G \rightarrow A tạo β^0 thể này gặp ở người Ấn Độ.
- Ở codon 7 A \rightarrow T tạo β^0 thể này gặp ở người Trung Quốc.
- Ở codon -35 A \rightarrow T tạo β^0 thể này gặp ở người Thái.
- Ở codon -37 G \rightarrow A tạo β^0 thể này gặp ở người Ả rập.
- Ở codon -39 C \rightarrow T tạo β^0 thể này gặp ở vùng Địa Trung Hải.
- Ở codon -43 G \rightarrow T tạo β^0 thể này gặp ở Châu Âu.
- Ở codon -61 A \rightarrow T tạo β^0 thể này gặp ở Trung Quốc và người da đen.

1.4.3.3. Những đột biến vô nghĩa: thay thế một Nu trong exon dẫn đến tạo thành một trong 3 mã kết thúc (UAA, UAG hoặc UGA) làm cho việc dịch mã kết thúc sớm hơn so với bình thường và tạo sản phẩm β globin không bền vững bị phá hủy ngay trong tế bào. Dạng đồng hợp tử những đột biến này tạo β^0 thalassemia.

1.4.3.4. Đột biến tại điểm nối: quá trình cắt những intron và nối những exon của gen β globin đòi hỏi các vị trí cho nối GT tại đầu 5' của intron và vị trí đầu nối AG tại đầu 3' của intron bình thường. Đây là điều kiện cần thiết cho việc nối exon bình thường. Những đột biến vị trí cho nối GT hoặc vị trí nhận nối AG của intron gây cản trở nối exon do đó không tạo mRNA β globin và hậu quả không tạo ra sản phẩm β globin gọi là β^0 thalassemia.

Những đột biến tại vị trí 5,6 của intron dẫn đến giảm khả năng nối RNA chính xác nhưng còn tổng hợp được chuỗi β globin gọi là β^+ thalassemia.

Bảng 1.5. Đột biến phổ biến bệnh β thalassemia [43]

Đột biến gen β	Dân tộc	Độ nặng
-619 del	Người Ấn độ	β^0
-88 C→T	Người da đen	β^{++}
IVS1-nt1 G→A	Địa Trung Hải	β^0
-87 C→G	Địa Trung Hải, người châu Phi	β^{++}
IVS1-nt6 T→C	Địa Trung Hải	β^{+++}
IVS1-nt110 G→A	Địa Trung Hải	β^+
-101 C→T	Địa Trung Hải	β^{++}
IVS2-nt745 C→G	Địa Trung Hải	β^+
codon 39 C→T	Địa Trung Hải	β^0
AATAAA → AATGAA	Địa Trung Hải	β^{++}
Codon 27 G→T (Hb Knossos)	Địa Trung Hải	β^{++}
codon 5 -CT	Địa Trung Hải	β^0
codon 6 -A	Địa Trung Hải, châu phi	β^0
AATAAA → AACAAA	Người châu phi, châu Mỹ	β^{++}
-29 A→G	Người châu Phi	β^{++}
-31 A→G	Nhật Bản	β^{++}
IVS1-nt5 G→C	Đông Á, Ấn độ	β^0
IVS2-nt654 C→T	Trung Quốc	β^+
-28 A→C	Đông Nam Á	β^{++}
Codon 41/42 -TTCT	Đông Nam Á	β^0
Codon 79 G>A (HbE)	Đông Nam Á	β^{++}
Codon 19 G>A (Hb Malay)	Malaysia	β^+

Bảng 1.6. Đột biến gen β thalassemia ở các dân tộc trên thế giới [50]

Dân tộc	Đột biến gen
Địa Trung Hải	IVS-1, vị trí 110 (G \rightarrow A)
	Codon 39, đột biến vô nghĩa (CAG \rightarrow TAG)
	IVS-1, vị trí 1 (G \rightarrow A)
	IVS-2, vị trí 745 (C \rightarrow G), IVS-2, vị trí 1 (G \rightarrow A)
	IVS-1, vị trí 6 (T \rightarrow C)
Người Da Đen	-34, (A \rightarrow G)
	-88, (C \rightarrow T)
	Poly(A), (AATAAA \rightarrow AACAAA)
Đông Nam Á	Codon 41/42, đột biến khung(-CTTT)
	IVS-2, vị trí 654 (C \rightarrow T)
	-28, (A \rightarrow T)
Ấn độ	IVS-1, vị trí 5 (G \rightarrow C)
	xoá đoạn 619-bp
	Codons 8/9, đột biến khung (+G)
	Codon 41/42, đột biến khung (-CTTT)
	IVS-1, vị trí 1 (G \rightarrow T)

Tại Việt Nam có 8 đột biến gây ra 95% các trường hợp β thalassemia ở người Việt Nam, gồm cd17(AAG-TAG), cd41/42(-TCTT), -28(A>G), cd71/72(+A), IVS1-1(G>T), IVS1-5(G>C), IVS2-654(C>T) và cd26 (GAG>AAG) gây bệnh huyết sắc tố E [2],[3],[4],[67].

1.4.4. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia trên thế giới

Theo Liên Đoàn Thalassemia Quốc Tế, sự phân bố của β thalassemia của β thalassemia trên toàn thế giới được ước tính như sau

Bảng 1.7. Dịch tễ học toàn cầu của bệnh β thalassemia

Vùng	Tỷ lệ mang gen bệnh	Số trẻ mắc mới hàng năm
Châu Âu	0,1-15%	1636
Vùng Địa Trung Hải	1,5-6%	9102
Nam Á	0,4-6,8% (HbE trên 30%)	45346
Vùng châu Á Thái Bình Dương	0,4-6,8% (HbE trên 30%)	5945
Châu Mỹ	0,4-1,3%	300

- Các quốc gia Đông Địa Trung Hải và Trung Đông thay đổi từ khoảng 2% người mắc lên đến 18% (ở một số địa phương). Trong thế giới Ả Rập, tỷ lệ nói chung là khoảng 3-3,5%, mặc dù trong một số vùng của Ai Cập, người mang gen bệnh lên đến 9% đã được báo cáo.
- Tại Ấn Độ có một số vùng có tần số thấp 1% nhưng tại một số địa phương và một số bộ lạc số người mang gen bệnh lên đến 40%. Tỷ lệ người mang gen tổng thể ước tính khoảng 4-5%.
- Tại khu vực Đông Nam Á và Trung Quốc, tỷ lệ khác nhau rất nhiều với tần số thấp 1% trong một số vùng nhưng tần số cao từ 30% ở một số địa phương, đặc biệt là nơi HbE chiếm tỷ lệ cao.
- Ở châu Âu tỷ lệ mang gen bệnh khoảng từ 0,1% (phía Bắc) đến 19% (một số địa phương ở Hy Lạp).

– Tại châu Mỹ, châu Phi cận Sahara và Tây Thái Bình Dương β thalassemia thay đổi nhiều giữa các vùng miền.

Bảng 1.8. Tỷ lệ mang gen bệnh ở các quốc gia Châu Á [88]

Quốc gia	α	β	HbE	Hb CS
Trung Quốc	15	5	+	-
Trung Quốc Hồng Kông	2,2	3-6	-	-
Trung Quốc Đài Loan	4	1-3	+	-
Ấn Độ	5-97	3-4	+	+
Indonesia	6-16	3-10	1-25	-
Lào	+	+	+	
Malaysia	+	4,5	+	+
Maldives	28	18	0,69	0,4
Myanmar	10	0,5-1,5	2-28	-
Singapo	2,92	0,93	0,64	-
Srilanka	+	2,2	0,5	-
Thái Lan	10-30	3-9	10-53	-
Việt Nam	2,5	1,5	+	-

β thalassemia và HbE là 2 bệnh huyết sắc tố di truyền phổ biến ở Việt Nam [6],[9],[14]. β thalassemia phối hợp với HbE là thể phổ biến nhất trong những trường hợp β thalassemia nặng [23]. Trên toàn thế giới HbE phối hợp với β thalassemia chiếm khoảng 50% những trường hợp β thalassemia nặng [70],[77]. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất được quan sát ở Ấn độ, Bangladesh, Đông Nam Á đặc biệt là Thái Lan, Lào và Cam Pu Chia là nơi có tỷ lệ cao người mang gen HbE và β thalassemia [38],[48],[66].

Bảng 1.9. Tình hình mang gen bệnh β thalassemia tại Việt Nam [6], [14], [16], [18], [20].

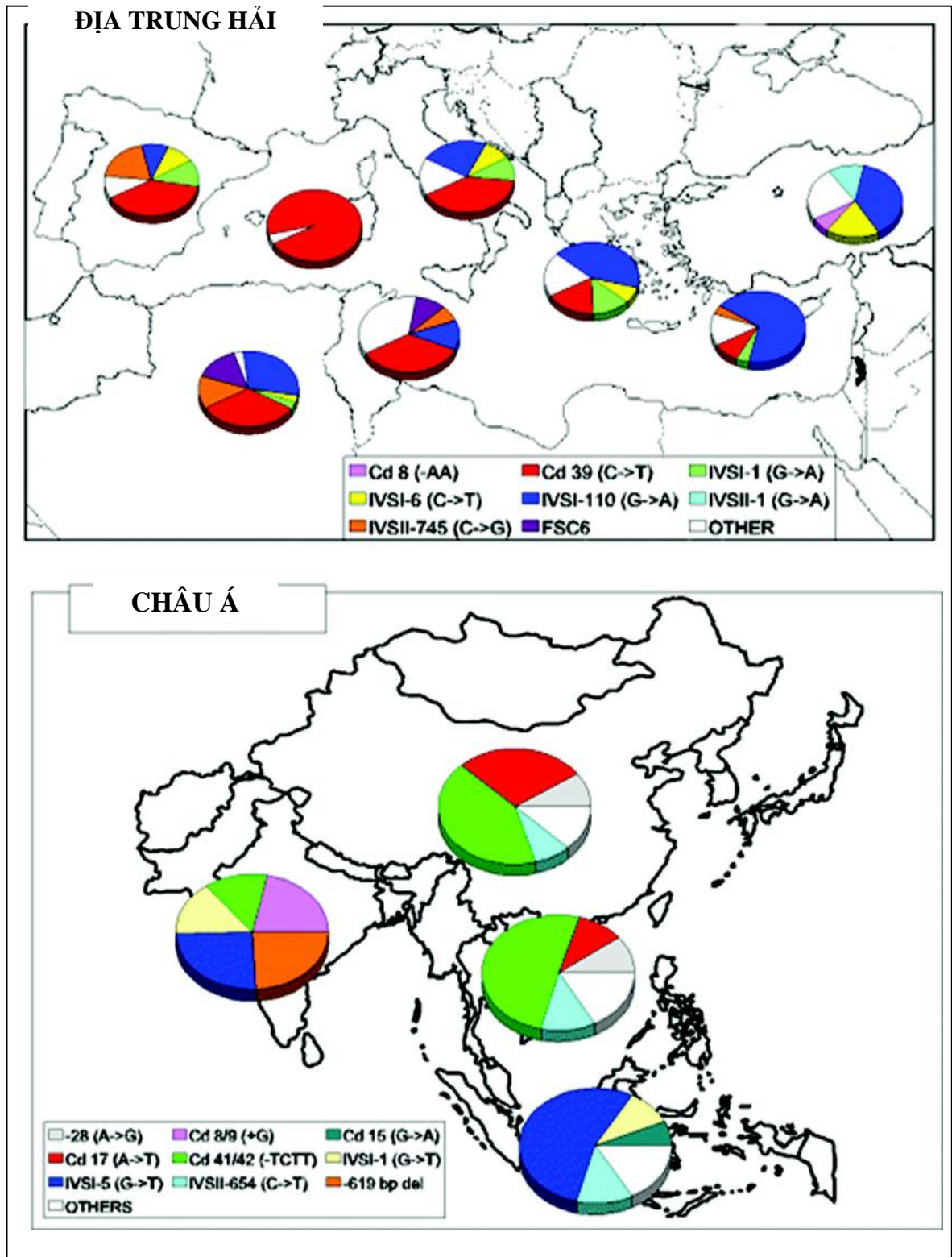
Nghiên cứu	Địa phương	Dân tộc	Số nghiên cứu	Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia
Nguyễn Công Khanh	Hà Nội	Việt	401	1,49
Nguyễn Công Khanh	Miền Bắc	Tày	119	11,0
Bùi Văn Viên và CS		Mường	266	20,6
Nguyễn Công Khanh		Nùng	42	7,1
Đ.T.M Cầm và CS		Thái	236	11,4
Nguyễn Đắc Lai		Pako	228	8,33
		Vân Kiều	78	2,56
Dương Bá Trục		Êđê	371	1,0
Vũ Thị Bích Vân	Thái Nguyên	Nùng và Tày		10,7
Hoàng Văn Ngọc	Thái Nguyên	Tày		9,6
		Dao		9,8

Bảng 1.10. Tỷ lệ của các đột biến β thalassemia ở Việt Nam và các nước trong khu vực [39],[40],[45],[67],[95]

Đột biến	Nam Việt Nam	Nam Việt Nam	Bắc Việt Nam	Nam Trung Quốc	Trung Thái Lan	Bắc Thái Lan
-28A>G	7,3	4,4	0	11,3	9,3	1,7
CD17A>T	25,0	13,0	48,3	10,0	16,5	21,7
IVS1-1G>T	6,0	4,4	0	0	1,3	1,7
CD4142-TCTT	35,3	43,5	34,5	46,5	41,6	31,6
CD71/72+A	7,3	8,7	3,4	6,3	2,1	13,3
IVS-II-654, C→T	7,3	13,0	0	18,7	8,0	8,3
CD95,+5;	10,3	0	13,8	0	0,3	

Bảng 1.11. Tỷ lệ mang gen bệnh HbE [8],[12],[14],[19],[28]

Nghiên cứu	Dân tộc	Số nghiên cứu	Tỷ lệ mắc bệnh HbE%
Nguyễn Công Khanh và CS 1985	Kinh	401	1,24
Nguyễn Công Khanh và CS 1987	Tày	199	1,0
Bùi Văn Viên và CS 1999	Mường	266	12,3
Nguyễn Công Khanh và CS 1987	Nùng	42	7,1
Đ,T,M Cầm và CS 2000	Thái	236	20,3
Bạch Quốc Tuyên và CS 1985	Pako	228	6,14
Bowman J.E 1971	Sê- Đăng	272	4,6
	Khơ Me	220	36,8
Nguyễn Đắc Lai và CS 1985	Vân kiều	78	23,0



Hình 1.6. Phân bố các đột biến gen bệnh β thalassemia

“Nguồn: Antonio Cao, 2010” [24]

1.5. Người Êđê và M'ông

Đắk Lắk là tỉnh miền núi có nhiều dân tộc cùng sinh sống, đông nhất là người kinh, sau đó đến người Êđê và M'ông và một số dân tộc di cư từ các tỉnh phía Bắc như: Tày, Nùng, Dao

Người Êđê: có nguồn gốc lâu đời từ vùng biển. Di cư vào miền Trung Việt Nam rồi di dân lên vùng đất cao nguyên Tây Nguyên khoảng cuối thế kỷ 8 đến thế kỷ 15, tên gọi khác: Anăk Ea Đê, Ra Đê (hay Rhađê), Êđê-êgar, Đê. Tiếng nói của người Ê Đê thuộc nhóm ngôn ngữ Malayô-Pôlinêxia (ngữ hệ Nam Đảo).

Cộng đồng Êđê là một trong những tộc người bản địa lâu đời của miền đất Tây Nguyên. Ngày nay, với nhiều nhóm địa phương khác nhau, người Êđê cư trú chủ yếu tại các tỉnh Đắk Lắk, Đắk Nông, Phú Yên, Gia Lai.

Người M'Ông: là dân tộc sử dụng ngôn ngữ thuộc nhóm ngôn ngữ Môn-Khmer còn gọi là người Budâng, Preh, Ger, Nong, Prâng, Rlăm, Kuyênh, Chil Bu Nor, nhóm M'Ông-Bu dâng. Dân tộc M'ông thuộc nhóm loại hình nhân chủng Anđônêdien. Bao gồm nhiều nhóm địa phương, cư trú chủ yếu tại các tỉnh Đắk Nông, Đắk Lắk và một phần ở Bình Phước, Lâm Đồng. Hiện nay tập trung đông nhất là tại các huyện: Lắk, Krông Pách, Ea Súp và M'Đrăk, tỉnh Đắk Lắk.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tỷ lệ mang gen α thalassemia: trẻ sơ sinh vừa mới sinh dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk.

Nghiên cứu tỷ lệ mang gen β thalassemia: Trẻ em 1-15 tuổi dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang phân tích tiền cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu:

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

n: cỡ mẫu nghiên cứu cần có

p: tỷ lệ mắc tại cộng đồng

δ : khoảng sai lệch cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ của quần thể.

α : mức ý nghĩa thống kê, được quy định bởi người nghiên cứu.

Cỡ mẫu xác định tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

Lấy $p=0,5$

$\alpha = 0,05$ ứng với độ tin cậy 95%.

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ thu được từ bảng Z ứng với $\alpha = 0,05$

$\delta = 0,1$ (do thời gian lấy mẫu và kinh phí)

Thay các giá trị vào công thức trên ta tính được $n = 96$ trẻ mỗi dân tộc

Cỡ mẫu xác định tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh β thalassemia

Lấy $p = 0,5$

$\alpha = 0,05$ ứng với độ tin cậy 95%.

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ thu được từ bảng Z ứng với $\alpha = 0,05$

$\delta = 0,05$

Thay các giá trị này vào công thức trên ta tính được $n = 384$.

Lấy hệ số = 1,4 (do kinh phí nghiên cứu hạn chế) suy ra $n = 538$ trẻ.

2.3. Cách chọn mẫu

2.3.1. Nghiên cứu tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

Dùng khung mẫu là trẻ Êđê và M'ông được sinh năm 2012 để chọn xã lấy mẫu.

2.3.1.1. Dân tộc Êđê

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu xác suất tỷ lệ theo cỡ dân số - PPS (probability proportionat to size cluser Sampling) 30 cụm, đơn vị cụm là xã.
- Khung mẫu là danh sách trẻ sơ sinh được sinh trong năm 2012 dân tộc Êđê xếp theo xã.
- Có khoảng 4816 trẻ sơ sinh dân tộc Êđê được sinh trong năm 2012

Bậc 1: khoảng cách mẫu bằng số trẻ em sinh trong năm 2012 dân tộc Êđê cộng dồn của các xã trong tỉnh chia cho 30 cụm: $4816/30 = 160$

- Chọn một số ngẫu nhiên sao cho nhỏ hơn hoặc bằng khoảng cách mẫu.
- Trong nghiên cứu này tờ giấy bạc được dùng để chọn ra số ngẫu nhiên. Số được chọn là 10.
- Chọn cụm điều tra: cụm thứ nhất là xã đầu tiên trong khung mẫu có số trẻ được sinh năm 2012 có số cộng dồn là: 10

- Chọn các cụm tiếp theo như sau: chọn xã có trẻ sơ sinh theo số cộng dồn là: $(10+1 \times 160)$, $(10+2 \times 160)$, $(10+3 \times 160)$ (phụ lục 2).
- Mỗi cụm chọn $96/30 = 3,2$ trẻ. Lấy chẵn 4 trẻ.

Bậc 2: mỗi xã chọn sẽ lấy mẫu máu cuống rốn khi trẻ được sinh tại trạm xá xã, bệnh viện huyện có xã đó, bệnh viện tỉnh từ 1/1/2014-30/6/2014. Lấy mẫu liên tục cho đến khi đủ số mẫu.

2.3.1.2. Dân tộc M'ông

- Dùng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống.
- Phương pháp chọn mẫu: sử dụng kỹ thuật PPS 30 cụm, đơn vị cụm là các xã dân tộc M'ông.

Bậc 1: Theo điều tra dân số thì có khoảng 773 trẻ em dân tộc M'ông được sinh trong năm 2012 tại tỉnh Đắk Lắk.

- Lập danh sách xã dân tộc M'ông của tỉnh, khung mẫu là danh sách trẻ em dân tộc M'ông sinh trong năm 2012 cộng dồn xếp theo xã. Khoảng cách mẫu (k) bằng tổng số trẻ được sinh dân tộc M'ông trong tỉnh chia cho 30 cụm:

$$k = \frac{773}{30} = 26$$

- Chọn một số ngẫu nhiên (x) có 3 chữ số sao cho nhỏ hơn hoặc bằng khoảng cách mẫu (k). Trong nghiên cứu này, tờ giấy bạc được dùng để chọn ra số ngẫu nhiên là 10.
- Chọn xã đầu tiên là xã có trẻ được sinh cộng dồn trong khung mẫu bằng số ngẫu nhiên là 10. Các xã tiếp theo được chọn là xã có trẻ theo số cộng dồn là: $(10+ 26)$, $(10 + 2 \times 26)$, $(10 + 3 \times 26)$... $(10 + 29 \times 26)$.
- Mỗi cụm chọn $96/30 = 3,2$ trẻ. Lấy chẵn 4 trẻ.

Bậc 2: mỗi xã chọn sẽ lấy mẫu máu cuống rốn khi trẻ được sinh tại trạm xá xã, bệnh viện huyện có xã đó hoặc bệnh viện tỉnh từ 1/1/2014-30/6/2014. Lấy mẫu liên tục cho đến khi đủ số mẫu.

2.3.2. Nghiên cứu tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh β thalassemia

2.3.2.1. Dân tộc Êđê

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu xác suất tỷ lệ theo cỡ dân số PPS 30 cụm, đơn vị cụm là xã.
- Khung mẫu là danh sách trẻ 1-15 tuổi trong năm 2011 dân tộc Êđê xếp theo xã
- Có khoảng 111040 trẻ 1-15 tuổi trong năm 2011

Bậc 1: chọn xã nghiên cứu: theo khung mẫu

- Khoảng cách mẫu bằng số trẻ 1-15 tuổi trong năm 2011 dân tộc Êđê cộng dồn của các xã trong tỉnh chia cho 30 cụm: $111040/30=3701$.
- Chọn một số ngẫu nhiên sao cho nhỏ hơn hoặc bằng khoảng cách mẫu.
- Trong nghiên cứu này tờ giấy bạc được dùng để chọn ra số ngẫu nhiên. Số được chọn là 157.
- Chọn cụm điều tra: cụm thứ nhất là xã đầu tiên trong khung mẫu có trẻ có số thứ tự là 157.
- Chọn các cụm tiếp theo như sau: chọn xã có trẻ theo số cộng dồn là: $(157+1 \times 3701)$, $(157+2 \times 3701)$... $(157+29 \times 3701)$.

Bậc 2: mỗi xã chọn sẽ lấy theo phương pháp ngẫu nhiên đơn $538/30 = 18$ trẻ.

Lấy chẵn 20 trẻ.

2.3.2.2. Dân tộc M'ông

- Phương pháp chọn mẫu: xác suất tỷ lệ cỡ dân số - PPS chọn mẫu 30 cụm, đơn vị cụm là xã.
- Khung mẫu là danh sách trẻ 1-15 tuổi trong năm 2011 dân tộc M'ông xếp theo xã.
- Có khoảng 18694 trẻ 1-15 tuổi trong năm 2011.

Bậc 1: chọn xã nghiên cứu: theo khung mẫu

- Khoảng cách mẫu bằng số trẻ 1-15 tuổi trong năm 2011 dân tộc M'ông cộng dồn của các xã trong tỉnh chia cho 30 cụm: $18694/30=563$
- Chọn một số ngẫu nhiên sao cho nhỏ hơn hoặc bằng khoảng cách mẫu.
- Trong nghiên cứu này tờ giấy bạc được dùng để chọn ra số ngẫu nhiên. Số được chọn là 157.
- Chọn cụm điều tra: cụm thứ nhất là xã đầu tiên trong khung mẫu có trẻ có số thứ tự là 157
- Chọn các cụm tiếp theo như sau: chọn xã có trẻ theo số cộng dồn là: $(157 + 1 \times 563)$, $(157 + 2 \times 563)$... $(157 + 29 \times 563)$.

Bậc 2: mỗi xã chọn sẽ lấy theo phương pháp ngẫu nhiên $538/30=18$ trẻ. Lấy chẵn 20 trẻ.

2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.4.1. Nghiên cứu tỷ lệ mang gen bệnh và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

- Tất cả trẻ sơ sinh vừa mới sinh có mẹ là dân tộc Êđê hoặc M'ông sinh sống tại những xã được chọn nghiên cứu (phụ lục 2).
- Sinh tại trạm xá xã được chọn nghiên cứu, bệnh viện huyện có xã được chọn nghiên cứu, bệnh viện tỉnh Đắk Lắk.

2.4.2. Nghiên cứu tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh β thalassemia

- Trẻ em dân tộc Êđê hoặc M'ông, sống tại các xã được chọn trong phương pháp chọn mẫu (phụ lục 2)
- Tuổi từ >1 đến 15
- Trẻ có số thứ tự được chọn trong danh sách được chọn theo phương pháp chọn mẫu trên.

2.5. Tiêu chuẩn loại ra

2.5.1. Nghiên cứu tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

- Mẫu bị hư hỏng trong quá trình vận chuyển.

2.5.2. Nghiên cứu tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh β thalassemia

- Trẻ không có mặt tại thời điểm nghiên cứu
- Nếu trẻ được chọn khi lấy mẫu có tiêu chuẩn loại trừ sẽ lấy mẫu là trẻ có số thứ tự kế tiếp trong danh sách.
- Mẫu bị hư hỏng trong quá trình vận chuyển.

2.6. Thời gian nghiên cứu

2.6.1. Nghiên cứu tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

Từ ngày 1/1/2014 đến 30/6/2014.

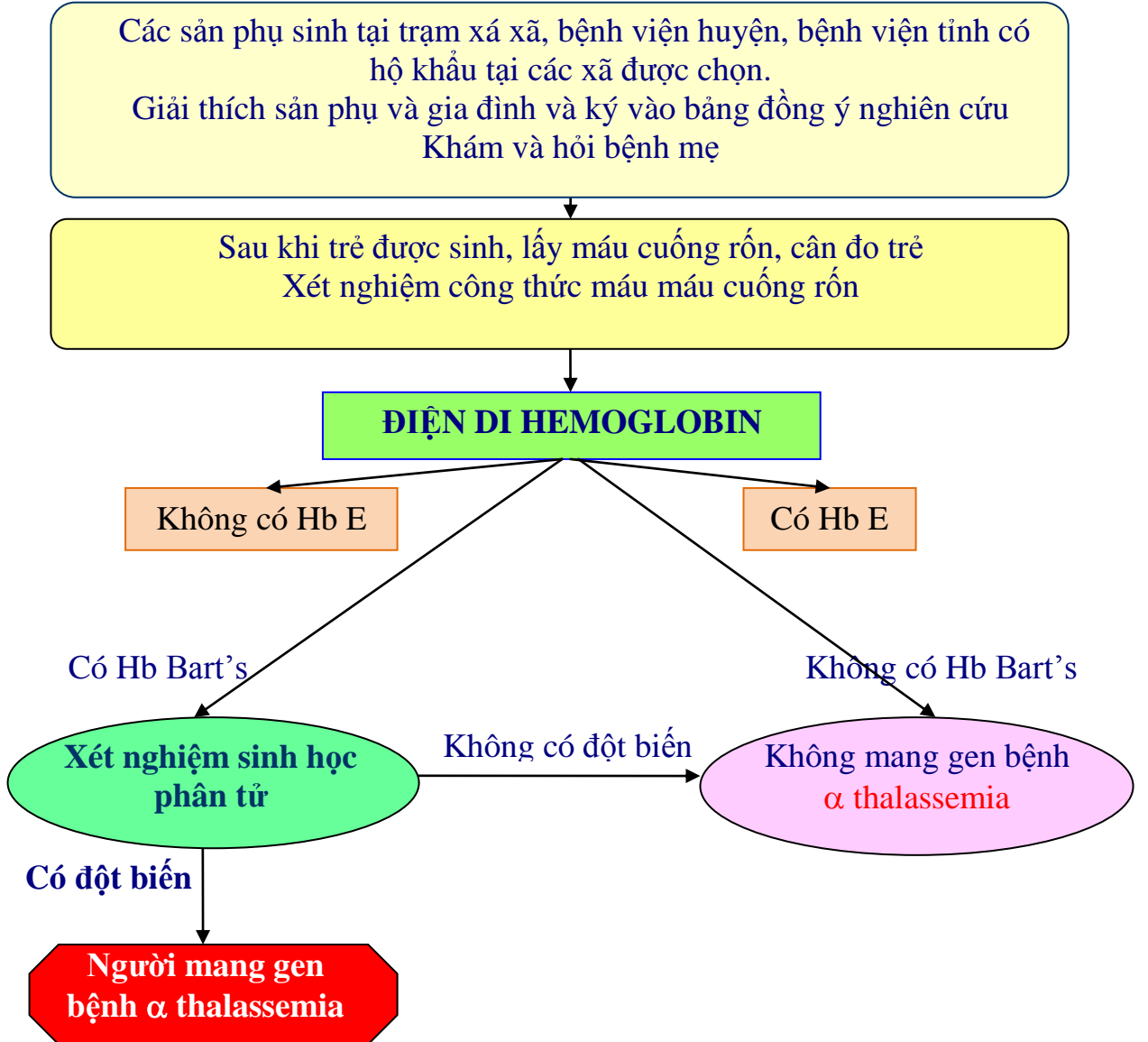
2.6.2. Nghiên cứu tỷ lệ mang gen và kiểu hình gen bệnh β thalassemia

Từ ngày 1/1/2013 đến 30/6/2014.

2.7. Các bước thực hiện

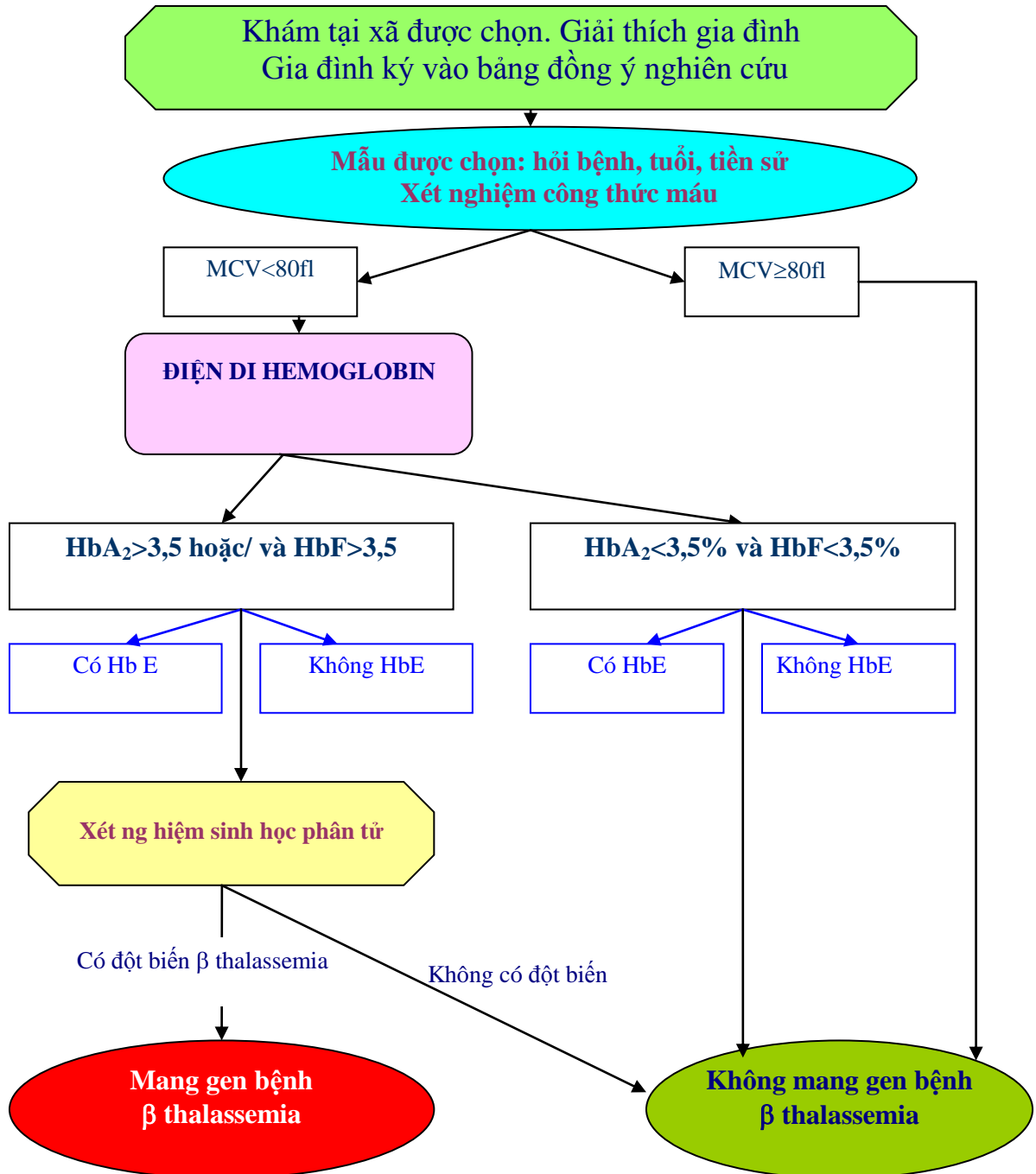
2.7.1. Tập huấn điều tra: các cán bộ tham gia nghiên cứu gồm các bác sỹ, điều dưỡng nhi, nữ hộ sinh được tập huấn về các bước và cách lấy mẫu.

2.7.2. Xác định mang gen bệnh α thalassemia



Sơ đồ 2.1: Các bước thực hiện nghiên cứu tỷ lệ α thalassemia

2.7.3. Xác định mang gen bệnh β thalassemia



Sơ đồ 2.2: các bước thực hiện nghiên cứu xác định tỷ lệ mang gen β thalassemia

2.8. Vận chuyển và bảo quản mẫu:

2.8.1. Xác định mang gen bệnh α thalassemia: mẫu từ trạm xá xã được chọn nghiên cứu, bệnh viện huyện có xã được chọn nghiên cứu, bệnh viện tỉnh. Mẫu máu sau khi được lấy từ cuống rốn phần xa có chống đông bằng EDTA 2%, được bỏ vào 2 ống nghiệm được gắn cùng 1 mã số từ trước, lưu giữ trong thùng lạnh, chuyển về bệnh viện tỉnh trong ngày. Một ống xét nghiệm công thức máu và chuyển mẫu xuống mẫu đến trung tâm chẩn đoán y khoa Medic trong vòng 24 giờ.

Ống nghiệm còn lại được lưu giữ trong tủ lạnh. Khi có kết quả điện di hemoglobin, mẫu có có Hb Bart's được chuyển xuống bệnh viện Từ Dũ xét nghiệm sinh học phân tử.

2.8.2. Xác định mang gen bệnh β thalassemia: mẫu được lấy từ các xã được chọn, Mẫu máu tĩnh mạch có chống đông bằng EDTA 2%, được bỏ vào 2 ống nghiệm được gắn cùng 1 mã số từ trước, chuyển về bệnh viện tỉnh trong ngày. Một ống xét nghiệm công thức máu và những trường hợp có $MCV < 80fL$ được xét nghiệm điện di hemoglobin trong vòng 24 giờ tại bệnh viện tỉnh Đắk Lắk.

Ống nghiệm còn lại được lưu giữ trong tủ lạnh. Khi có kết quả điện di hemoglobin, những mẫu có có HbA_2 hoặc/và $Hb F \geq 3,5\%$ được chuyển xuống bệnh viện Từ Dũ xét nghiệm sinh học phân tử.

2.9. Định nghĩa các biến số:

– Tuổi: là biến số định lượng: đơn vị tính là năm.

Theo quy ước của WHO năm 1983, tuổi của trẻ được tính theo năm, cách tính như sau:

Từ 12 tháng đến 23 tháng 29 ngày = trẻ được 1 tuổi.

Từ 24 tháng đến 35 tháng 29 ngày = trẻ được 2 tuổi.

Ví dụ trẻ sinh ngày 10/1/2005, trẻ được tính là 7 tuổi trong khoảng thời gian từ 10/1/2012 đến 29/12/2012.

Những trường hợp chỉ nhớ ngày “âm lịch”, chúng tôi quy ra theo ngày “dương lịch”. Trường hợp không nhớ chính xác ngày tháng sinh, việc tính tuổi dựa vào sự kiện nào đó như theo mùa, dịp tết, hội làng...

– Tuổi thai: là biến số định lượng: đơn vị tính: tuần tuổi.

Phương pháp tính tuổi: trẻ sơ sinh trong chẩn đoán α thalassemia: tuổi thai tính theo kỳ kinh cuối mẹ, nếu mẹ không nhớ thì tính theo siêu âm sớm nhất.

– Giới: là biến số định tính có 2 giá trị: nam và nữ.

– Cân nặng: là biến số định lượng, đơn vị tính là kg.

Cân SECA điện tử độ chính xác 0,1kg đối với trẻ lớn và người lớn. Kết quả được tính theo kg và lấy một số lẻ (ví dụ 10,5kg)

– Cân nặng lúc sinh: là biến số định lượng, đơn vị tính là gam.

Cân SECA có lòng máng đối với trẻ nhỏ, có độ chính xác 0,1kg.

– Trẻ dân tộc Êđê: là những trẻ có cha và mẹ là dân tộc Êđê.

(là người có dân tộc ghi trong hộ khẩu là Êđê)

– Trẻ dân tộc M' nông: là những trẻ có cha và mẹ là dân tộc M' nông.

(là người có dân tộc ghi trong hộ khẩu là M' nông).

– Hồng cầu: là biến số định lượng đơn vị tính $M/\mu L$.

– Hb là biến số định lượng đơn vị tính g/dL.

– MCV là biến số định lượng đơn vị tính fL.

– MCH là biến số định lượng đơn vị tính pg.

– MCHC là biến số định lượng đơn vị tính g/dL.

– RDW: là biến số định lượng đơn vị tính %.

- Hb Bart's là biến số định tính: có 4 giá trị 1-9%, >9-<25%, ≥25%, không có Hb Bart's.
- Tăng HbA₂ ở ngưỡng HbA₂≥3,5%, HbF≥3,5%: định tính gồm 2 giá trị:
 - HbA₂≥3,5 % hoặc/và HbF≥3,5%.
 - HbA₂<3,5 và HbF<3,5.
- HbA_{1c}: là biến số định lượng, đơn vị tính %.
- HbA₂: là biến số định lượng, đơn vị tính %.
- HbF: là biến số định lượng, đơn vị tính %.
- HbE: là biến số định lượng, đơn vị tính %.
- Hb H: là biến số định lượng, đơn vị tính %.
- HbS: là biến số định tính có 2 giá trị là có và không.
- HbD-Punjab là biến số định tính có 2 giá trị là có và không.
- Mang gen bệnh α thalassemia: biến số định tính có 2 giá trị có và không.

Có là khi xét nghiệm sinh học phân tử có đột biến trên gen α thalassemia.
- Mang gen bệnh β thalassemia: là biến số định tính có 2 giá trị là có và không. Có là xét nghiệm sinh học phân tử có đột biến trên gen β thalassemia.

Đột biến α thalassemia: là biến số định tính gồm các đột biến

 - Xóa đoạn: đột biến: --α^{SEA}, -α^{3.7} và -^{4.2}, --α^{THAI}, --α^{FIL}, khác.
 - Không xóa đoạn: đột biến α^{CS}, khác.
- Đột biến β thalassemia: là biến số định tính gồm các đột biến
 - -28A>G
 - cd17A>T

- cd26G>A
- cd4142-TCTT
- IVS1-1G>T
- cd7172+A
- cd95+5
- IVS2-654C>T
- Khác

2.10. Công cụ thu thập số liệu

Nghiên cứu được tiến hành bằng phương pháp phỏng vấn trực tiếp trẻ hoặc bố hoặc mẹ của trẻ trong danh sách đã chọn dựa theo bảng câu hỏi lập sẵn

Đối với nghiên cứu xác định α thalassemia

Thu thập số liệu bằng phỏng vấn: đối với các biến số: tuổi thai, dân tộc.

Thu thập số liệu trực tiếp: cân nặng lúc sinh

Thu thập số liệu thông qua kết quả các xét nghiệm: nồng độ Hb Bart's máu cuống rốn, có Hb E trong điện di hemoglobin, kiểu đột biến α thalassemia. Các chỉ số hồng cầu: HC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW.

Đối với nghiên cứu xác định β thalassemia

Thu thập số liệu bằng phỏng vấn: đối với các biến số: tuổi, dân tộc, giới

Thu thập số liệu thông qua các xét nghiệm: nồng độ HbF, HbA₂, có Hb E trong điện di hemoglobin, kiểu đột biến β thalassemia. Các chỉ số hồng cầu: HC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW.

Các xét nghiệm:

- **Công thức máu:** xét nghiệm trên máy CD 1800 của hãng Abbott USA

- Nguyên lý: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu được đo bằng phương pháp trở kháng.
- Hb đo bằng hấp thụ ở bước sóng 540.
- Kỹ thuật: lấy 1ml máu chống đông EDTA. Máy đo các thông số.
- Đơn vị tính: HC: M/ μ L, Hb: g/L, Hct: %, MCV: fL, MCH: pg, MCHC: g/L, RDW: %, TC: K/ μ L

BENH VIEN DA KHOA TINH DAKLAK
KHOA XET NGHIEM

CD1800 SPECIMEN DATA REPORT

Specimen ID: A 326
Patient:
Sex: DOB:
Physician:
Comments:

Analyzed: 11/04/14 14
Operator I.D.: ---
Sequence #: 419
Mode: Open X-B: 1/
Collected:

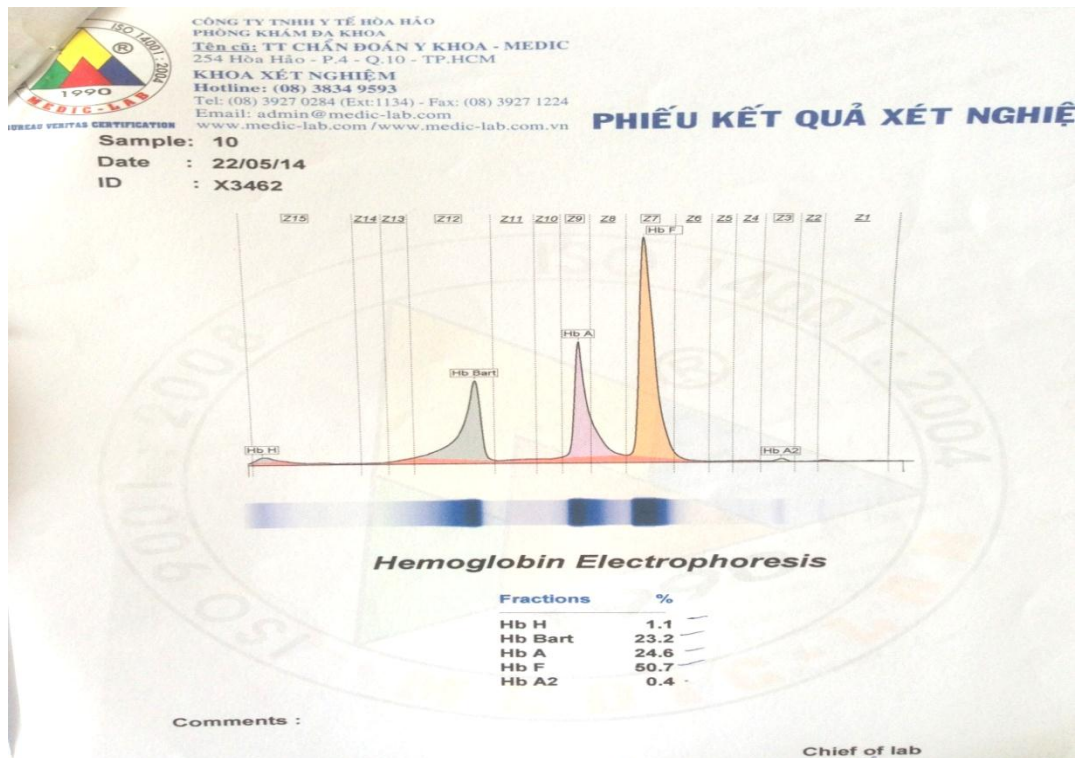
TEST RESULT	FLAG	LIMIT	REFERENCE RANGE (LIMIT 1)
WBC 15.1 K/uL	H	[*]*	4.6 - 10.9 K/uL
LYM 4.8 RM 31.5 %L		[*]	0.4 - 10.0 4.4
*MID 2.5 16.8 %M	H	[*]*	0.0 - 0.1 1.6
GRAN 7.8 51.7 %G		[*]	1.7 - 37.0 7.7
RBC 4.83 M/uL		[*]	4.20 - 6.30 M/uL
HGB 13.7 g/dL		[*]	12.0 - 18.0 g/dL
HCT 41.8 %		[*]	36.0 - 51.0 %
MCV 86.5 fL		[*]	80.0 - 100.0 fL
MCH 28.4 pg		[*]	27.0 - 32.0 pg
MCHC 32.8 g/dL		[*]	31.8 - 36.0 g/dL
RDW 14.5 %		[*]	10.5 - 14.5 %
PLT 343. K/uL		[*]	140. - 440. K/uL
MPV 8.5 fL		[*]	5.0 - 10.0 fL
PCT 0.29 %		[*]	0.10 - 1.00 %
PDW 17.1 10(GSD)		[*]	12.0 - 18.0 10(GSD)

* MID cells may include less frequently occurring and rare cells corresponding to monocytes, eosinophils, basophils, blasts and other precursor white cells

15.7 (> 97 %)
(< 0.50 %)

Hình 2.7. Hình ảnh công thức máu ngoại biên trong nghiên cứu

- **Điện di Hb:** Mẫu máu được lấy từ máu tĩnh mạch có chống đông bằng EDTA 2% (0,05ml EDTA và 1ml máu) để xét nghiệm huyết đồ và điện di Hb.
- **Trong nghiên cứu xác định gen α thalassemia:** điện di bằng máy điện di mao quản tại trung tâm chẩn đoán y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh.

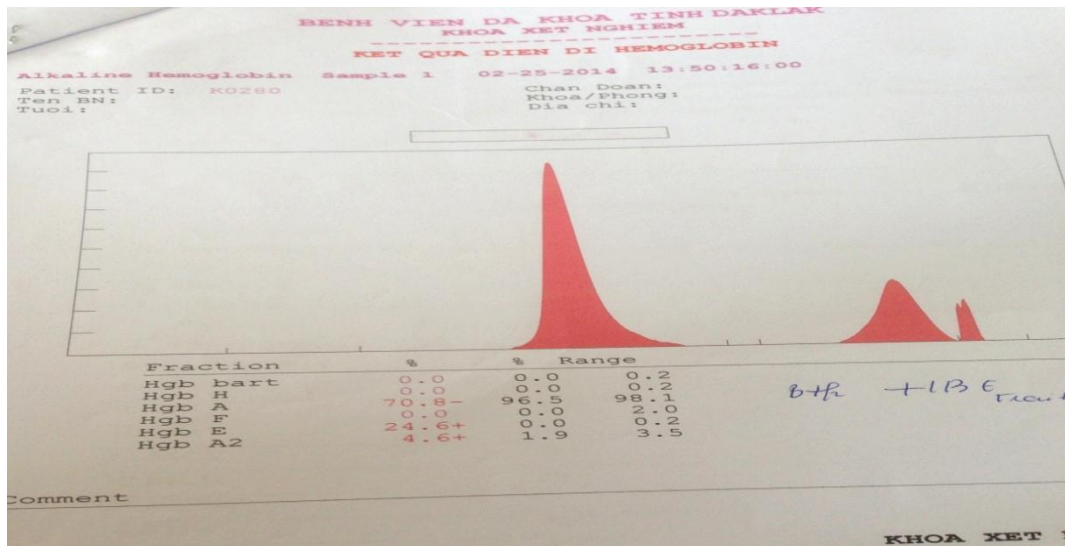


Hình 2.8. Hình ảnh phiếu điện di Hb bằng máy mao quản

Nguyên lý: Sử dụng công nghệ điện di vi lượng trong môi trường cao thế 7700 Volts.

- **Trong nghiên cứu xác định gen β thalassemia:** điện di bằng máy điện di Hb là máy điện di tự động Spife 3000 tại bệnh viện tỉnh Đắk Lắk, hãng sản xuất Helena Laboratories – Mỹ.

Nguyên lý: SPIFE 3000- hệ thống điện di tự động, với phương pháp điện di nằm ngang- loại bỏ sai số gây ra do trọng lực của tác nhân mẫu di, được thực hiện trên bề mặt gel.



Hình 2.9. Hình ảnh phiếu điện di Hb trong nghiên cứu tỷ lệ mắc β thalassemia

– **Phương pháp phân tích gen Hb:** được phân tích tại bệnh viện Từ Dũ

Phương pháp di truyền phân tử sau đây được dùng để khảo sát:

- **Trong khảo sát đột biến gây α thalassemia** (sơ đồ 2.3)

Phương pháp multiplex GAP-PCR và GAP-PCR (khảo sát đột biến $-\alpha^{SEA}$, $-\alpha^{3.7}$ và $-\alpha^{4.2}$).

Quy trình

Quy trình PCR gồm 20 đến 30 chu kỳ. Mỗi chu kỳ gồm 3 bước

- **Biến tính:** nhiệt độ tăng lên 94-96°C để tách hai sợi DNA ra, phá vỡ cầu nối hydrogen nối 2 sợi DNA. Trước chu kỳ 1, DNA thường được biến tính đến thời gian mở chuỗi để đảm bảo mẫu DNA và môi được phân tách hoàn toàn và chỉ còn dạng sợi đơn. Thời gian: 1-2 phút

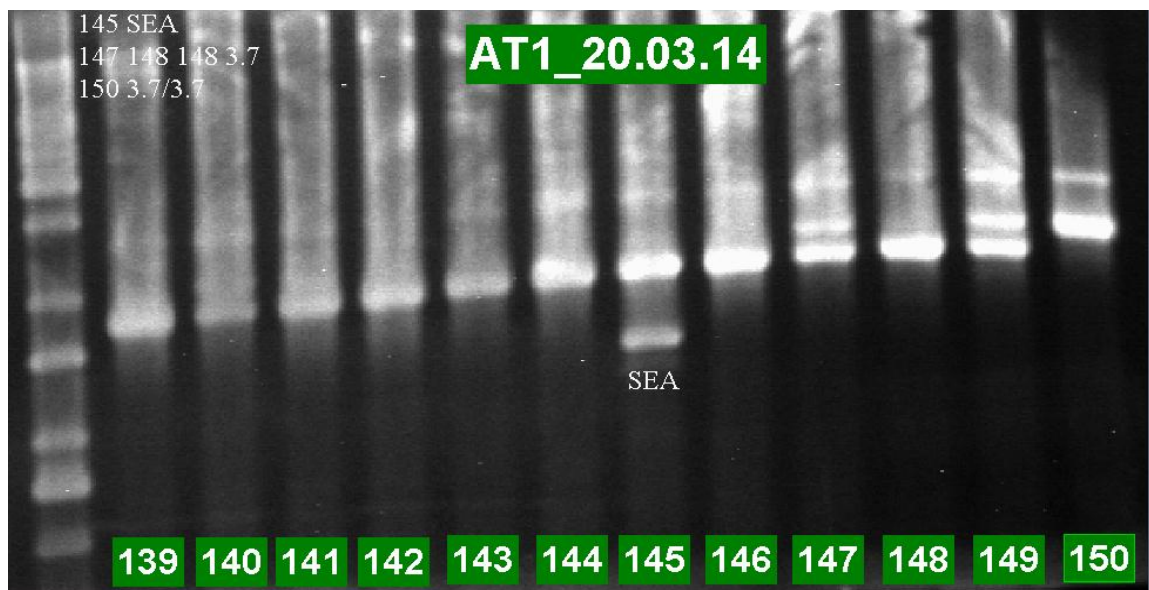
- **Gắn môi:** sau khi 2 sợi DNA tách ra, nhiệt độ được hạ thấp xuống để môi có thể gắn vào sợi DNA đơn. Nhiệt độ giai đoạn này phụ thuộc vào đoạn môi và thường thấp hơn nhiệt độ biến tính 50°C (45-60°C). Thời gian: 1-2 phút.

- **Kéo dài:** DNA polymerase gắn tiếp vào sợi trống, bắt đầu bám vào và hoạt động dọc theo sợi DNA. Nhiệt độ kéo dài phụ thuộc DNA-polymerase.

Thời gian của bước này phụ thuộc vào cả DNA-polymerase và chiều dài mảnh DNA cần khuếch đại.

Gap- PCR

Được sử dụng để phát hiện những đột biến mất đoạn. Đây là phương pháp PCR sử dụng 2 đoạn mồi bổ sung cho cả chuỗi bình thường và chuỗi đột biến ở vùng DNA gần chỗ đột biến mất đoạn. Với những đột biến mất đoạn nhỏ hơn 1 kilobase, cặp mồi sẽ tạo ra 2 sản phẩm PCR khác nhau, sản phẩm nhỏ hơn là của alen đột biến. Với những mất đoạn lớn, khoảng cách giữa 2 mồi ở alen bình thường là quá xa để khuếch đại và chỉ có sản phẩm PCR của alen đột biến. Trong trường hợp này, alen bình thường được phát hiện bằng cách khuếch đại đoạn DNA qua vùng mất đoạn, sử dụng 1 đoạn mồi bổ sung với trình tự đoạn bị mất và mồi kia thì bổ sung vùng DNA gần chỗ đột biến [54]. Phương pháp này được sử dụng để phát hiện các đột biến mất đoạn: đột biến $-\alpha^{SEA}$, $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$...

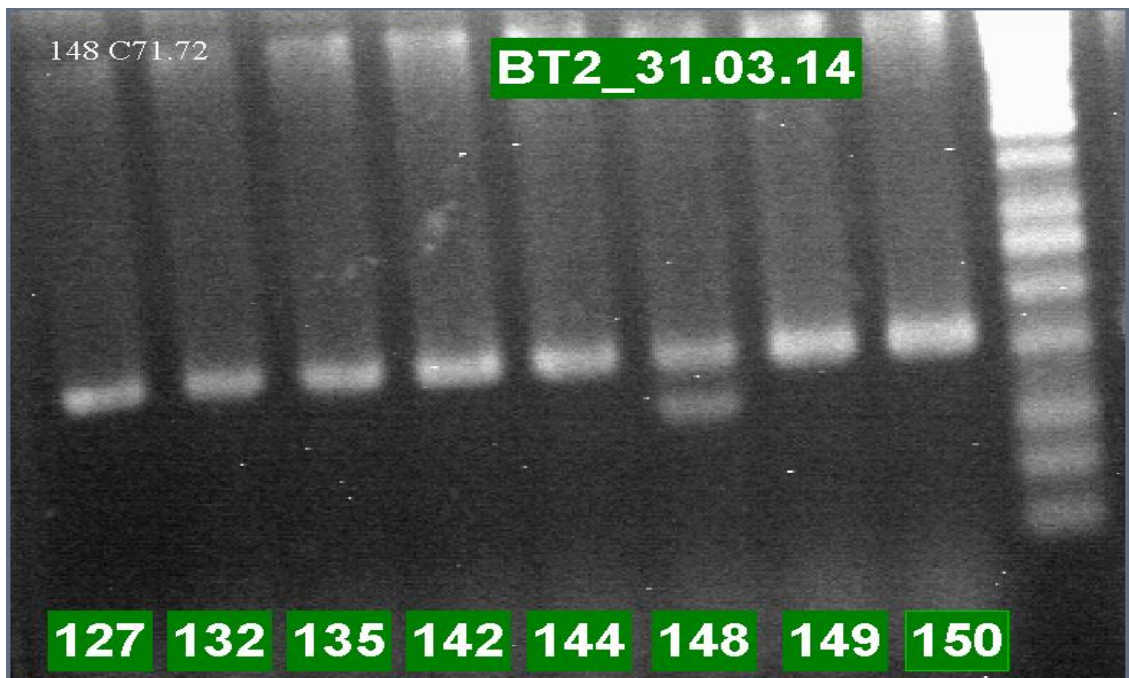


Hình 2.10. Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến α thalassemia bằng phương pháp multiplex GAP-PCR.

○ Phương pháp RFLP (khảo sát đột biến điểm gây Hb Constant Spring)

• **Khảo sát đột biến β thalassaemia:** (sơ đồ 2.4)

Phương pháp multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR (khảo sát đột biến β thalassaemia sau: -28A>G; cd17A>T; cd26G>A; cd4142-TCTT; IVS1-1G>T; cd7172+A; cd95+5; IVS2-654C>T).



Hình 2.11. Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến β thalassaemia bằng phương pháp multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR

Multiplex ARMS-PCR/ARMS-PCR: Khuếch đại có tính chất trơ (Amplification Refractory Mutation System – ARMS)

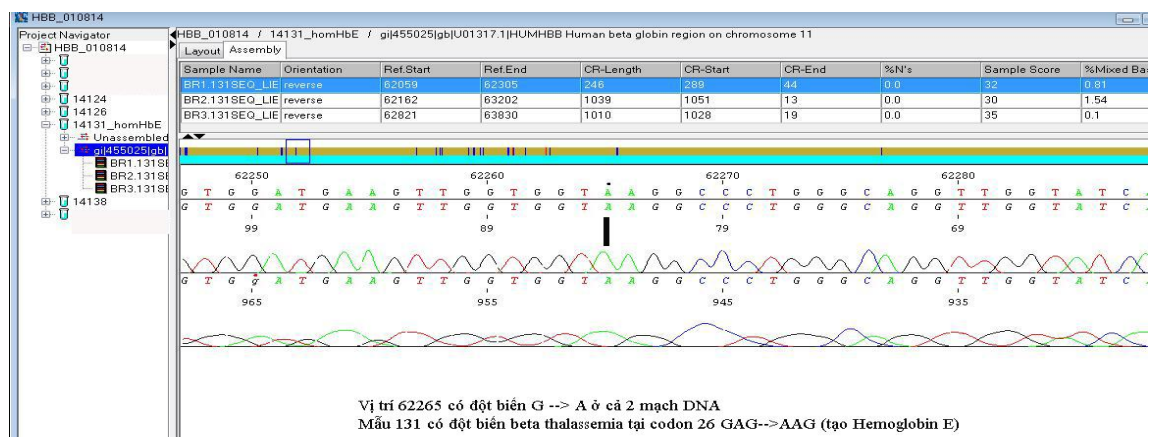
Multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR là kỹ thuật được sử dụng để sàng lọc các đột biến. Phản ứng này dùng các môi đặc hiệu có trình tự đầu 3' bổ sung với alen đột biến và một môi chung ngược chiều với môi đặc hiệu alen. Sự có mặt của đột biến được thể hiện bằng sản phẩm DNA khuếch đại với các kích thước khác nhau đã biết trước. 08 đột biến thường gặp ở người Đông Nam Á được chia thành 5 nhóm và được sàng lọc lần lượt như sau:

Các môi đặc hiệu trên sàng lọc gen β globin

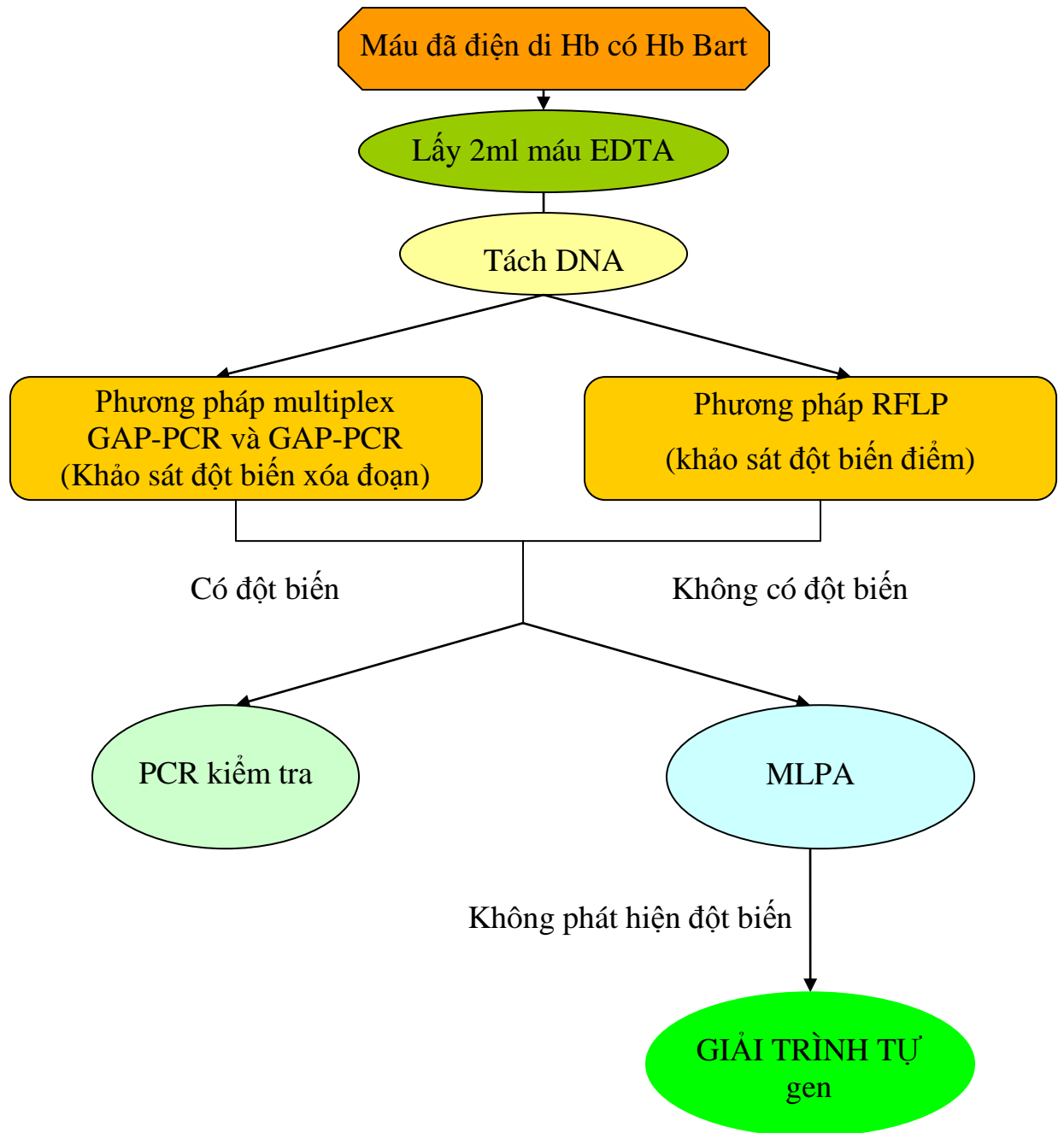
	Loại đột biến	Môi đặc hiệu
Bước 1:	cd17 AAG-TAG	cd17M
	cd41/42-TTCT	cd41/42M
	-28 A>G	-28M
	IVS1-1 G>T	IVS1-1M
Bước 2:	IVS1-5	IVS1-5M
Bước 3	cd71/72+A	cd71/72M
Bước 4	IVS2-654	IVS2-654M
Bước 5	cd26	HbE-M

Phương pháp này dựa trên đặc tính đoạn nucleotide có sự bổ sung không tương hỗ ở đầu 3' sẽ ngăn chặn sự kéo dài của đoạn môi trong phản ứng PCR. Để xác định sự hiện diện của đột biến điểm, thì đầu tận của một đoạn môi trong cặp môi được sử dụng phải mang tính đặc hiệu và được làm ở 2 dạng: bình thường và đột biến. Đoạn môi bình thường sẽ trợ với đoạn DNA mang đột biến và chỉ bắt cặp với đoạn DNA bình thường để cho ra sản phẩm PCR. Ngược lại, môi đột biến sẽ trợ với đoạn DNA bình thường và hoạt động với đoạn DNA mang đột biến cho ra sản phẩm PCR.

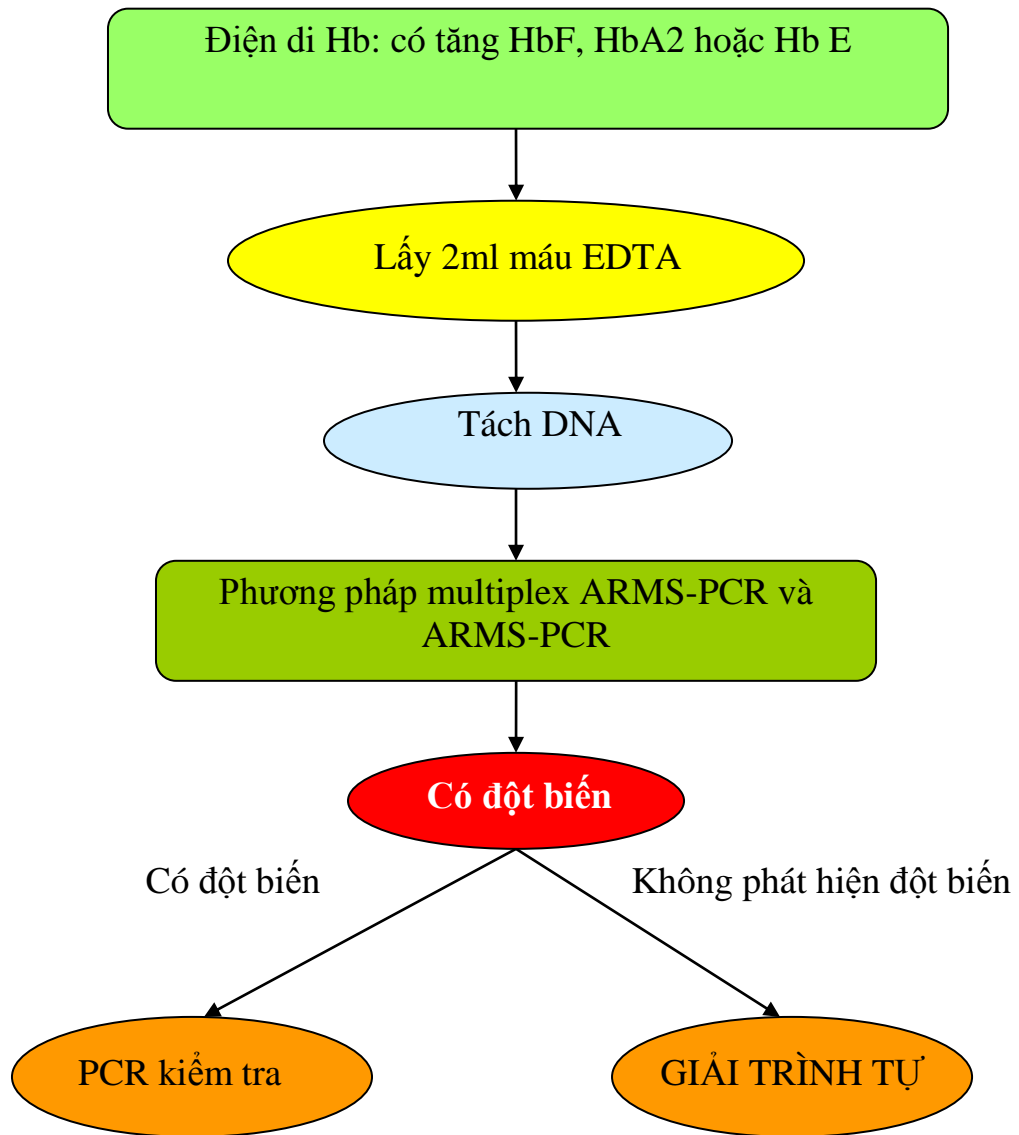
Giải trình tự gen: Giải trình tự trực tiếp bằng máy tự động



Hình 2.12. Hình ảnh giải trình tự gen β thalassemia trong nghiên cứu



Sơ đồ 2.3: Các bước tiến hành khảo sát gen α thalassemia



Sơ đồ 2.4: Các bước tiến hành khảo sát gen β thalassemia

2.11. Các biện pháp hạn chế sai lệch

- Nhóm lấy mẫu được tập huấn kỹ về phương pháp lấy mẫu, phương pháp phỏng vấn, thu thập thông tin, cách thức bảo quản và vận chuyển mẫu.
- Nghiên cứu sinh tham gia vào nhóm lấy mẫu, trong nhóm lấy mẫu có cán bộ lấy mẫu là dân tộc Êđê và M'ông có thể nghe nói thành thạo tiếng dân tộc.

- Người lấy mẫu máu cuống rốn là nữ hộ sinh tham gia đỡ đẻ. Người lấy mẫu máu ở trẻ em là các điều dưỡng nhi khoa.
- Có phương tiện bảo quản mẫu: thùng lạnh

2.12 Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học.

Số liệu trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm Epi-info 3.4.3. Dùng phép kiểm chi bình phương để so sánh hai tỷ lệ, được cho là có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.13. Vấn đề y đức trong nghiên cứu:

- Nguy cơ: các bước tiến hành nghiên cứu này không làm ảnh hưởng đến bệnh nhân.
 - Đối với nghiên cứu xác định tỷ lệ α thalassemia: lấy máu cuống rốn phân đã cắt đi, không ảnh hưởng đến bệnh nhân.
 - Đối với nghiên cứu β thalassemia: lấy 2ml máu, người lấy mẫu là điều dưỡng nhi khoa, không gây ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân.
- Lợi ích: nghiên cứu này nhằm phát hiện bệnh nhân thalassemia, tư vấn phòng bệnh bằng hôn nhân di truyền để hạn chế sinh ra thế nặng giảm gánh nặng cho gia đình. Mặt khác trong nghiên cứu phát hiện những trẻ thiếu máu, suy sinh dưỡng do những nguyên nhân khác như thiếu máu thiếu sắt từ đó sẽ có những hướng dẫn dinh dưỡng và điều trị làm giảm độ nặng của bệnh. Từ nghiên cứu này sẽ đưa ra được những định hướng hoạch định trong tương lai, cách quản lý bệnh.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

Nghiên cứu trên 195 trẻ sơ sinh ngay sau sinh trong đó có 98 trẻ sơ sinh dân tộc Êđê và 97 trẻ sơ sinh dân tộc M'ông có mẹ có địa chỉ tại các xã được chọn nghiên cứu, từ ngày 01/1/2014 đến 30/6/2014 chúng tôi thu nhận được kết quả sau:

3.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

3.1.1.1. Tuổi thai

Bảng 3.12. Tuổi thai

Tuổi thai (tuần)		<26	26-<30	30-<34	34-<38	38-<42	>42	Tổng
Êđê	n	0	0	6	52	40	0	98
	%	0,0	0	6,1	53,1	40,8	0,0	100
M'ông	n	0	1	6	56	34	0	97
	%	0,0	1,0	6,2	57,7	35,1	0,0	100
Tổng	n	0	1	12	108	74	0	195
	%	0,0	0,5	6,2	55,4	37,9	0,0	100

Nhận xét: Đa số trẻ sơ sinh trong nghiên cứu có tuổi thai từ 34-42 tuần ở cả hai dân tộc Êđê và M'ông chiếm trên 90% các trường hợp khảo sát. Không có trường hợp nào < 26 tuần và > 42 tuần.

3.1.1.2. Cân nặng lúc sinh

Bảng 3.13. Cân nặng lúc sinh

Tuổi thai (tuần)		<1000	1000-<1500	1500-<2500	≥2500	Tổng
Êđê	n	1	1	17	79	98
	%	1,0	1,0	17,3	80,6	100
M' nông	n	0	3	8	86	97
	%	0	3,1	8,2	88,7	100
Tổng	n	1	4	25	165	195
	%	0,5	2,1	12,8	84,6	100

Nhận xét: Đa số trẻ trong nghiên cứu có cân nặng $\geq 2500g$ chiếm đến 84,6%. Trẻ có cân nặng 1500-2500g chiếm 12,8%. Chỉ có 1 trẻ dân tộc Êđê có cân nặng nhỏ hơn 1000g chiếm tỷ lệ 0,5%.

3.1.2. Tỷ lệ mang gen α thalassemia

3.1.2.1. Tỷ lệ máu cuống rốn có Hb Bart's

Bảng 3.14. Tỷ lệ máu cuống rốn có Hb Bart's

Dân tộc		Nồng độ Hb Barts				Không Có Hb Barts	Tổng
		1-9%	>9-<25%	≥25%	Tổng		
Êđê	n	28	4	0	32	66	98
	%	28,6	4,1	0,0	32,7	67,3	100
M' nông	n	17	1	0	18	79	97
	%	17,5	1,0	0,0	18,6	81,4	100
Tổng	n	45	5	0	50	145	195
	%	23,1	2,6	0,0	25,6	74,4	100

Nhận xét: Trên điện di Hb bằng máy điện di mao quản. Tỷ lệ có Hb Bart's trên máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh ngay sau sinh dân tộc Êđê là 32,7% và M' nông là 18,6%. Tỷ lệ có Hb Bart's ở máu cuống rốn ở cả hai dân tộc là 25,6%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ máu cuống rốn có Hb Bart's giữa trẻ Êđê và M' nông ở mức $p < 0,05$.

3.1.2.2. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia: phân tích đột biến gen α thalassemia trên 50 trường hợp có Hb Bart's chúng tôi thu nhận được kết quả có 48 trường hợp có đột biến trên gen và 2 trường hợp không có đột biến.

Bảng 3.15. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia

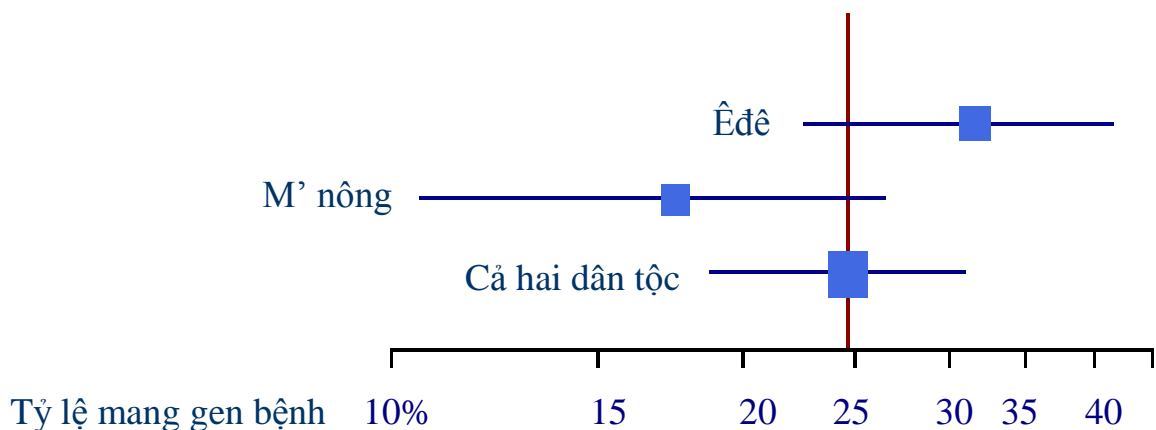
Dân tộc	Mang gen bệnh		Không mang gen bệnh		Tổng
	n	%	n	%	
Êđê	31	31,6	67	68,4	98
M' nông	17	17,5	80	82,5	97
Tổng	48	24,6	147	75,4	195

Phép kiểm χ^2 , $P < 0,05$

Nhận xét:

Xét nghiệm sinh học phân tử tất cả những trường hợp có Hb Bart's. 31,6% dân tộc Ê đê và 17,5% dân tộc M' nông mang đột biến gen α thalassemia.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia ở trẻ Êđê và M' nông ở mức $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.1. So sánh tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia ở hai dân tộc

3.1.3. Các kiểu hình gen bệnh α thalassemia

3.1.3.1. Tỷ lệ các đột biến

Bảng 3.16. Tỷ lệ các đột biến gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc

Kiểu đột biến		Có đột biến			Bình thường
		Xóa đoạn		Không xóa đoạn	
		-- α^{SEA}	- $\alpha^{3.7}$	α^{CS}	
Êđê (n=98)	n	3	18	21	56
	%	4,1	18,4	21,4	57,1
M'ông (n= 97)	n	1	10	12	74
	%	1,0	10,3	12,4	76,3
Tổng N=195	n	4	28	33	130
	(%)	2,1	14,4	16,9	(66,7)

Nhận xét:

Tỷ lệ mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}$ ở trẻ sơ sinh mới đẻ là 14,4%, ở trẻ Êđê là 18,4% và ở trẻ M'ông là 10,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang đột biến $-\alpha^{3.7}$ ở trẻ Êđê và M'ông ở mức $p>0,05$.

Tỷ lệ mang kiểu gen $--\alpha^{SEA}$ ở trẻ sơ sinh mới đẻ ở cả hai dân tộc là 2,1%. Ở dân tộc Êđê là 4,1% và dân tộc M'ông là 1,0%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang đột biến $--\alpha^{SEA}$ ở trẻ Êđê và M'ông ở mức $p>0,05$.

Không gặp đột biến $-\alpha^{4.2}$, đột biến $--\alpha^{THAL}$, đột biến $--\alpha^{FIL}$ trong mẫu nghiên cứu.

Tỷ lệ trẻ mang đột biến không xóa đoạn $-\alpha^{CS}$ ở cả hai dân tộc là 16,9%. Ở dân tộc Êđê là 21,4% và dân tộc M'ông là 12,4%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang đột biến $-\alpha^{CS}$ ở trẻ Êđê và M'ông ở mức $p<0,05$.

3.1.3.2. Tỷ lệ các kiểu gen:

Bảng 3.17. Tỷ lệ các kiểu gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc

Kiểu gen		Mang gen α thalassemia							không	Tổng
		Mang gen α thalassemia								
		Tổng thương 1 gen		Tổng thương 2 gen				Tổng thương 3 gen		
		$\alpha\alpha/\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$		
Êđê	n	3	4	1	4	8	9	2	67	98
	%	3,1	4,1	1,0	4,1	8,2	9,2	2,0	68,4	100
M'ng	n	3	1	1	1	5	6	0	80	97
	%	3,1	1,0	1,0	1,0	5,1	6,1	0,0	82,5	100
Tổng	n	6	5	2	5	13	15	2	147	195
	%	3,1	2,6	1,0	2,6	6,7	7,7	1,0	75,4	100

Nhận xét:

Kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ chiếm tỷ lệ 2,6% tổng số trẻ khảo sát và $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ chiếm tỷ lệ 3,1% tổng số trẻ khảo sát. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ ở trẻ Êđê và M'ng ở mức $p>0,05$.

Kiểu gen $\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$ chiếm tỷ lệ 7,7% ở cả hai dân tộc: 9,2% ở trẻ Êđê, 6,1% ở trẻ M'ng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang kiểu gen $\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$ ở trẻ Êđê và M'ng ở mức $p>0,05$.

3.1.3.3. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia

Bảng 3.18. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia ở hai dân tộc

Mức HbE		Mang gen α thalassemia									Tổng
		Mang gen α thalassemia								Không	
		Tổng thương 1 gen		Tổng thương 2 gen				Tổng thương 3 gen	Tổng		
		$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$		$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	
Mức HbE	n	1	2	1	2	3	1	1	11	56	67
	%	0,05	1,0	0,05	1,0	1,5	0,05	0,05	5,6	28,7	34,4
Không mức HbE	n	5	3	1	3	10	14	1	37	91	128
	%	2,6	1,5	0,05	1,7	5,1	7,2	0,05	19,0	46,7	65,6
Tổng	n	6	5	2	5	13	15	2	48	147	195
	%	3,1	2,6	1,0	2,6	6,7	7,7	(1,0)	24,6	75,4	100,0

Nhận xét:

Tỷ lệ mắc HbE ở trẻ sơ sinh sau đẻ là 34,4%. Có 11 trẻ mắc đột biến phối hợp HbE và α thalassemia với tỷ lệ là 5,6%.

Tỷ lệ đột biến $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ phối hợp với HbE chiếm 1% tổng số trẻ

Tỷ lệ đột biến $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ phối hợp với HbE chiếm 1%

Đồng hợp tử $\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$ phối hợp với HbE chiếm 1,5%.

Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia dân tộc Êđê

Mức HbE		Mang gen α thalassemia									Tổng	
		Mang gen α thalassemia								Không		
		Tổng thương 1 gen		Tổng thương 2 gen				Tổng thương 3 gen		Tổng		$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
		$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$				
Mức HbE	n	1	1	1	2	1	1	1	8	27	35	
	%	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	8,2	27,6	34,4	
Không mức HbE	n	2	3	0	2	7	8	1	23	40	63	
	%	2,0	3,1	0,0	2,0	7,2	8,2	1,0	23,5	40,8	64,3	
Tổng	n	3	4	1	4	8	9	2	31	67	98	
	%	3,1	4,1	1,0	4,1	8,2	9,2	2,0	31,6	68,4	100,0	

Nhận xét:

Ở dân tộc Êđê, tỷ lệ mắc HbE ở trẻ sơ sinh sau đẻ là 34,4%. Có 8 trẻ mắc đột biến phối hợp HbE và α thalassemia với tỷ lệ là 8,2%.

Tỷ lệ đột biến $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ phối hợp với HbE chiếm 2,0% tổng số trẻ khảo sát.

Tỷ lệ đột biến $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ phối hợp với HbE chiếm 1,0%.

Đồng hợp tử $\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$ phối hợp với HbE chiếm 1,0%.

Bảng 3.20. Tỷ lệ bệnh HbE theo các đột biến α thalassemia ở dân tộc M'ông

Mức HbE		Mang gen α thalassemia									Tổng
		Mang gen α thalassemia								Không	
		Tổng thương 1 gen		Tổng thương 2 gen				Tổng thương 3 gen	Tổng		
		$\alpha\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha^{\text{CS}}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$	$\alpha\alpha^{\text{SEA}}/--\alpha^{\text{SEA}}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{CS}}\alpha$	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{\text{SEA}}$			
Mức HbE	n	0	1	0	0	2	0	0	3	29	32
	%	0,0	1,0	0,0	0,0	2,1	0,0	0,0	3,1	29,9	33,0
Không HbE	n	3	0	1	1	3	6	0	14	51	65
	%	3,1	0	1,0	1,0	3,1	6,2	0	14,4	52,6	67,0
Tổng	n	3	1	1	1	5	6	0	17	80	97
	%	3,1	1,0	1,0	1,0	5,2	6,2	0,0	17,5	82,5	100,0

Nhận xét:

Ở dân tộc M'ông, tỷ lệ mắc HbE ở trẻ sơ sinh sau đẻ là 33,0%.

Có 3 trẻ mắc đột biến phối hợp HbE và α thalassemia với tỷ lệ là 3,1%.

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường hợp nào có HbS, Hb Punjab trên điện di Hb bằng máy điện di mao quản.

3.1.4. Biểu hiện huyết học

3.1.4.1. Các chỉ số hồng cầu

Bảng 3.21. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc

Chỉ số hồng cầu	Tổn thương 1 gen		Tổn thương 2 gen				Tổn thương 3 gen	Bình thường
	$\alpha\alpha^{-3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$	
n	6	5	2	5	13	15	2	147
HC (M/ μ L)	4,7 \pm 0,4	5,0 \pm 0,5	4,4 \pm 0,9	4,2 \pm 0,4	4,2 \pm 0,6	4,6 \pm 0,6	4,6 \pm 0,3	4,4 \pm 0,6
Hb (g/dL)	14,7 \pm 0,7	15,5 \pm 2,9	12,6 \pm 3,0	13,1 \pm 0,6	12,7 \pm 1,4	13,1 \pm 1,6	11,5 \pm 0,2	14,7 \pm 3,8
Hct (%)	47,3 \pm 3,8	49,7 \pm 8,5	45,3 \pm 9,7	46,1 \pm 4,6	44,9 \pm 7,0	46,3 \pm 6,9	43,6 \pm 4,1	48,3 \pm 7,6
MCV (fL)	100,2 \pm 12,9	99,0 \pm 8,7	98,0 \pm 8,5	110,2 \pm 15,4	107,7 \pm 11,3	103,6 \pm 10,6	94,5 \pm 14,9	110,0 \pm 8,8
MCH (pg)	31,1 \pm 2,2	31,0 \pm 3,4	27,3 \pm 1,8	31,4 \pm 2,8	30,6 \pm 3,2	29,6 \pm 2,4	24,9 \pm 1,3	32,8 \pm 3,6
MCHC (g/dL)	31,1 \pm 2,7	31,2 \pm 1,3	27,8 \pm 0,6	28,6 \pm 2,3	28,5 \pm 3,0	27,8 \pm 3,2	26,4 \pm 3,0	29,7 \pm 2,8
RDW (%)	17,7 \pm 1,8	16,5 \pm 1,1	18,6 \pm 2,3	18,4 \pm 1,2	18,4 \pm 1,4	17,8 \pm 2,6	21,2 \pm 1,2	17,5 \pm 2,3

Nhận xét:

Tính chung cả hai dân tộc, ở trẻ không mang gen α thalassemia, trung bình HC là $4,4 \pm 0,6 \text{ M}/\mu\text{L}$, trung bình Hb là: $14,7 \pm 3,8 \text{ g/dL}$, MCV là $110,0 \pm 8,8 \text{ fL}$ MCH là $32,8 \pm 3,6 \text{ pg}$, RDW là $17,5 \pm 2,3\%$.

Ở trẻ đồng hợp tử $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ trung bình HC là $4,2 \pm 0,4 \text{ M}/\mu\text{L}$, trung bình Hb là: $13,1 \pm 0,6 \text{ g/dL}$, trung bình MCV là $110,2 \pm 15,4 \text{ fL}$, trung bình MCH là $31,4 \pm 2,8 \text{ pg}$, trung bình RDW là $18,4 \pm 1,2\%$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số HC, Hb, MCV, MCH, RDW ở nhóm không mang gen bệnh α thalassemia và nhóm mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$.

Bảng 3.22. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở dân tộc Êđê

Chỉ số hồng cầu	Tổn thương 1 gen		Tổn thương 2 gen				Tổn thương 3 gen	Bình thường
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
n	3	4	1	4	8	9	2	67
HC (M/ μL)	4,6 $\pm 0,3$	4,8 $\pm 0,3$	5,0 $\pm 0,0$	4,2 $\pm 0,4$	4,2 $\pm 0,6$	4,6 $\pm 0,4$	4,6 $\pm 0,3$	4,4 $\pm 0,5$
Hb (g/dL)	15,0 $\pm 0,8$	14,4 $\pm 1,9$	14,7 $\pm 0,0$	12,9 $\pm 0,2$	12,9 $\pm 1,3$	13,3 $\pm 1,2$	11,5 $\pm 0,2$	14,3 $\pm 1,7$
HCT (%)	48,3 $\pm 5,3$	46,8 $\pm 6,1$	52,1 $\pm 0,0$	44,9 $\pm 4,3$	46,5 $\pm 8,1$	46,9 $\pm 6,0$	43,6 $\pm 4,1$	47,8 $\pm 5,7$

Chỉ số hồng cầu	Tổn thương 1 gen		Tổn thương 2 gen				Tổn thương 3 gen	Bình thường
	$\alpha\alpha / -\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha / \alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha / -\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7} / -\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha / \alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha / -\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7} / -\alpha^{SEA}$	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$
n	3	4	1	4	8	9	2	67
MCV (fL)	105,3 $\pm 17,9$	97,3 $\pm 9,2$	92 $\pm 0,0$	106 $\pm 15,0$	109,6 $\pm 10,1$	101,7 $\pm 11,1$	94,5 $\pm 14,8$	109,9 $\pm 9,5$
MCH (pg)	32,7 $\pm 2,0$	30,2 $\pm 3,4$	26 $\pm 0,0$	30,6 $\pm 2,5$	30,1 $\pm 3,5$	28,9 $\pm 2,2$	24,9 $\pm 1,1$	32,5 $\pm 4,3$
MCHC (g/dL)	31,3 $\pm 3,9$	30,9 $\pm 1,3$	28,2 $\pm 0,0$	28,9 $\pm 2,6$	28,3 $\pm 3,7$	27,3 $\pm 4,0$	26,4 $\pm 3,0$	29,9 $\pm 2,5$
RDW (%)	17,5 $\pm 2,9$	16,8 $\pm 1,1$	17 $\pm 0,0$	18,2 $\pm 1,3$	18,1 $\pm 1,3$	16,8 $\pm 2,8$	21,2 $\pm 1,2$	17,0 $\pm 1,6$

Nhận xét:

Ở dân tộc Êđê, trẻ không mang gen α thalassemia: trung bình HC là $4,4 \pm 0,5$ M/ μ L, trung bình Hb là: $14,3 \pm 1,7$ g/dL, MCV là $109,9 \pm 9,5$ fL, MCH là $32,5 \pm 4,3$ pg, RDW là $17,0 \pm 1,6$ %.

Ở trẻ đồng hợp tử $-\alpha^{3.7} / -\alpha^{3.7}$ trung bình HC là $4,2 \pm 0,4$ M/ μ L, trung bình Hb là: $12,9 \pm 0,2$ g/dL, trung bình MCV là $106,5 \pm 15,0$ fL, MCH trung bình là $30,6 \pm 2,5$ pg, trung bình RDW là $18,2 \pm 1,3$ %.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số HC, Hb, MCV, MCH, RDW ở nhóm không mang gen bệnh α thalassemia và nhóm mang kiểu gen $-\alpha^{3.7} / -\alpha^{3.7}$.

Bảng 3.23. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở dân tộc M'ông

Chỉ số hồng cầu	Tôn thương 1 gen		Tôn thương 2 gen				Bình thường
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3,7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3,7}$	
n	3	1	1	1	5	6	80
HC (M/ μ L)	4,9 \pm 0,2	5,8 \pm 0,0	3,7 \pm 0,0	4,1 \pm 0,0	4,1 \pm 0,6	4,2 \pm 0,7	4,5 \pm 0,6
Hb (g/dL)	14,3 \pm 0,6	19,8 \pm 0,0	10,5 \pm 0,0	14,1 \pm 0,0	12,2 \pm 1,9	12,9 \pm 2,1	14,9 \pm 4,9
HCT (%)	46,2 \pm 2,1	61,7 \pm 0,0	38,4 \pm 0,0	51 \pm 0,0	42,3 \pm 4,1	45,4 \pm 8,6	48,7 \pm 8,8
MCV (fL)	95 \pm 3,6	106 \pm 0,0	104 \pm 0,0	125 \pm 0,0	104,6 \pm 13,7	249,8 \pm 345,6	104,6 \pm 13,7
MCH (pg)	29,5 \pm 0,5	34,1 \pm 0,0	28,6 \pm 0,0	34,6 \pm 0,0	30,1 \pm 3,1	30,5 \pm 2,7	32,5 \pm 4,2
MCHC (g/dL)	31,0 \pm 1,6	32,1 \pm 0,0	37,3 \pm 0,0	27,6 \pm 0,0	28,8 \pm 1,7	28,5 \pm 1,4	29,5 \pm 3,0
RDW (%)	17,8 \pm 0,6	15,4 \pm 0,0	20,2 \pm 0,0	19 \pm 0,0	18,9 \pm 1,6	19,3 \pm 1,1	17,9 \pm 2,6

Nhận xét: Ở dân tộc M'ông, ở trẻ không mang gen α thalassemia: trung bình HC là 4,5 \pm 0,6M/ μ L, trung bình Hb là: 14,9 \pm 4,9g/dL, MCV là 104,6 \pm 13,7fL, MCH là 32,5 \pm 4,2pg, RDW là 17,9 \pm 2,6%.

Ở trẻ đồng hợp tử Hb CS $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ trung bình HC là $4,1\pm 0,6\text{M}/\mu\text{L}$, trung bình Hb là: $12,2\pm 1,9\text{g}/\text{dL}$, MCV là $104,6\pm 13,7\text{fL}$, MCH là $31,1\pm 1,3\text{pg}$, RDW là $18,9\pm 1,6\%$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số HC, Hb, MCV, MCH, RDW ở nhóm không mang gen bệnh α thalassemia và nhóm mang kiểu gen đồng hợp tử Hb CS $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$.

3.1.4.2. Trung bình các thành phần Hb

Bảng 3.24. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu hình gen bệnh thalassemia ở cả hai dân tộc

Kiểu gen	Tổng thương 1 gen		Tổng thương 2 gen				Tổng thương 3 gen	Bình thường
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3,7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/-\alpha^{3,7}$	$-\alpha^{3,7}/--\alpha^{SEA}$	
n	6	5	2	5	13	15	2	147
HbF	$77,9\pm$	$79,1\pm$	$79,4\pm$	$78,6\pm$	$76,2\pm$	$73,4\pm$	$54,6\pm$	$78,2\pm$
%	13,5	8,1	2,1	9,3	8,3	14,1	5,5	16,4
HbA ₁	$20,7\pm$	$17,7\pm$	$14,7\pm$	$15,4\pm$	$17,3\pm$	$20,8\pm$	$23,0\pm$	$18,3\pm$
%	14,0	9,8	1,6	6,7	6,4	14,4	2,3	15,4
HbA ₂	$0,2\pm$	$0,0\pm$	$0,0\pm$	$0,2\pm$	$0,2\pm$	$0,3\pm$	$0,2\pm$	$0,3\pm$
%	0,4	0,0	0,0	0,4	0,4	1,0	0,3	1,0

Nhận xét: Trung bình HbA₁ ở trẻ sơ sinh mới đẻ không mang gen bệnh α thalassemia là $18,3\pm 15,4\%$, trung bình HbF là $78,2\pm 16,4\%$. Trung bình Hb A₁ ở trẻ mang kiểu gen $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ là $17,3\pm 6,4\%$, HbF là $76,2\pm 8,3\%$.

Trung bình HbA₁ ở trẻ mang kiểu gen $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ là $20,7\pm 14,0\%$ HbF là $77,9\pm 13,5\%$.

Trung bình HbA₁ ở trẻ mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ là $15,4\pm 6,7\%$, HbF là $78,6\pm 9,3\%$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trung bình HbA₁, HbF giữa nhóm không mang đột biến và nhóm mang đột biến $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$

Không gặp HbS, HbD Punjab trong nghiên cứu.

Bảng 3.25. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen bệnh α thalassemia ở dân tộc Êđê

Kiểu gen	Tổn thương 1 gen		Tổn thương 2 gen				Tổn thương 3 gen	Bình thường
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$	$\alpha^{cs}\alpha/-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$	
n	3	4	1	4	8	9	2	67
HbF	$83,4\pm 7,8$	$78,4\pm 9,2$	$80,8\pm 0,0$	$77,8\pm 10,5$	$78,8\pm 8,7$	$75,4\pm 9,6$	$54,6\pm 5,5$	$78,1\pm 14,8$
HbA1	$14,1\pm 8,0$	$18,9\pm 10,9$	$13,6\pm 0,0$	$14,9\pm 7,6$	$15,7\pm 6,0$	$18,5\pm 9,0$	$23,0\pm 2,3$	$19,4\pm 15,3$
HbA ₂	$0,0\pm 0,0$	$0,0\pm 0,0$	$0,0\pm 0,0$	$0,2\pm 0,5$	$0,2\pm 0,4$	$0,5\pm 1,3$	$0,2\pm 0,3$	$0,2\pm 0,9$

Nhận xét: trung bình HbA₁ ở trẻ sơ sinh mới đẻ không mang gen bệnh α thalassemia là $19,4\pm 15,3\%$, trung bình HbF là $78,1\pm 14,8\%$.

Trung bình HbA₁ ở trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử Hb CS $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ là $15,7\pm 6,0\%$, HbF là $78,8\pm 8,7\%$, HbA₂ là $0,2\pm 0,4\%$.

Trung bình HbA₁ ở trẻ mang kiểu gen $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ là $14,1\pm 8,0\%$, HbF là $83,4\pm 7,8\%$ Trung bình HbA₁ ở trẻ mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ là $14,1\pm 8,0\%$, HbF là $77,8\pm 10,5\%$, HbA₂ là $0,2\pm 0,5\%$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trung bình HbA₁, HbF giữa nhóm không mang đột biến và $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$, nhóm không mang đột biến và nhóm $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$

Bảng 3.26. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu hình gen bệnh α thalassemia ở dân tộc M'ông.

Thành phần Hb %	Tổn thương 1 gen		Tổn thương 2 gen				Bình thường
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/-\alpha^{3.7}$	
n	3	1	1	1	5	6	80
HbF	$72,4\pm 17,4$	$81,6\pm 0,0$	$77,9\pm 0,0$	$81,8\pm 0,0$	$72,0\pm 6,5$	$70,5\pm 19,8$	$78,4\pm 17,6$
HbA ₁	$27,2\pm 17,2$	$13,0\pm 0,0$	$15,9\pm 0,0$	$17,0\pm 0,0$	$20,0\pm 6,6$	$24,3\pm 20,6$	$17,4\pm 15,4$
HbA ₂	$0,3\pm 0,5$	$0,0\pm 0,0$	$0,0\pm 0,0$	$0,0\pm 0,0$	$0,2\pm 0,4$	$0,1\pm 0,2$	$0,3\pm 1,1$

Nhận xét:

Trung bình HbA₁ ở trẻ sơ sinh mới đẻ không mang gen bệnh α thalassemia là $17,4\pm 15,4\%$, trung bình HbF là $78,4\pm 17,6\%$.

Trung bình HbA₁ ở trẻ mang kiểu gen đồng hợp tử Hb CS $\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$ là $20,0\pm 6,6\%$, HbF là $72,0\pm 6,5\%$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trung bình HbA₁, HbF giữa nhóm không mang đột biến và đồng hợp tử Hb CS $\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$.

3.2. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh β thalassemia

Qua nghiên cứu 1149 trẻ em dân tộc Êđê và M'ông tại 60 điểm nghiên cứu thuộc tỉnh Đắk Lắk, trong đó 588 trẻ em dân tộc Êđê và 561 trẻ em dân tộc M'ông chúng tôi thu nhận được kết quả sau:

3.2.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

3.2.1.1. Tuổi

Bảng 3.27. Tuổi

Tuổi	>1-≤5		>5-≤10		>10-≤15		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Êđê	353	60,0%	162	27,6%	73	12,4%	588	100
M'ông	345	61,5%	183	32,6%	33	5,9%	561	100
Tổng	698	60,7%	345	30,0%	106	9,3%	1149	100

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu ở cả hai dân tộc Êđê và M'ông tuổi từ 1-5 chiếm tỷ lệ cao nhất. Ở dân tộc Êđê trẻ 1-5 tuổi chiếm 60%. Ở dân tộc M'ông lứa tuổi 1-5 chiếm 61,5%.

3.2.1.2. Giới tính

Bảng 3.28. Giới tính

Giới	Nam		Nữ		Tổng
	n	%	n	%	
Êđê	264	44,9	324	55,1	588
M' nông	254	45,3	307	54,7	561
Tổng	516	44,9	633	51,1	1149

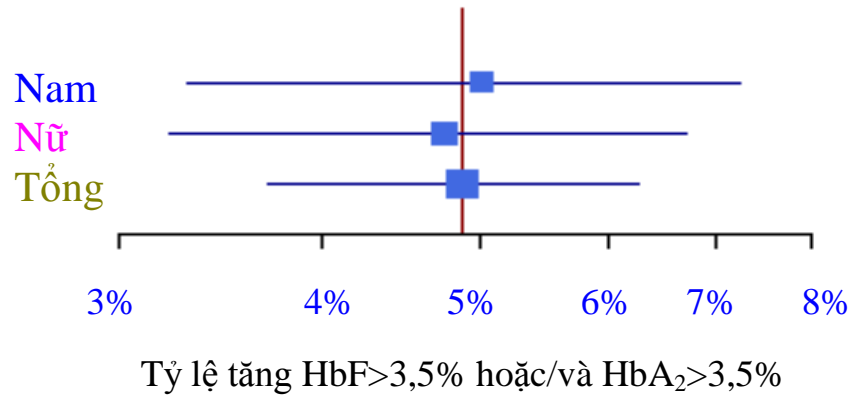
Nhận xét: Tỷ lệ trẻ nam Êđê trong nghiên cứu là 44,9%, nữ là 55,1% sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ở mức $p > 0,05$. Tỷ lệ trẻ nam M' nông trong nghiên cứu là 45,3%, nữ là 54,7% sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ở mức $p > 0,05$.

3.2.2. Tỷ lệ tăng HbA₂ hoặc/và HbF

Bảng 3.29. Tỷ lệ tăng HbF hoặc/và HbA₂ ở cả hai dân tộc

Dân tộc	n	MCV < 80fL				MCV ≥ 80fL		Tổng	
		HbA ₂ ≥ 3,5% hoặc/và HbF ≥ 3,5%		HbA ₂ < 3,5% và HbF < 3,5%		n	%	n	%
		n	%	n	%				
Ê đê	528	37	6,3	491	83,5	60	10,2	588	100
M' nông	469	19	3,4	450	80,2	92	16,4	561	100
Tổng	997	56	4,9	941	81,9	152	13,2	1149	100
		$\chi^2 = 0,04$ $p = 0,8$							

Nhận xét: tỷ lệ tăng HbF ≥ 3,5% hoặc HbA₂ ≥ 3,5% ở hai dân tộc là 4,9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tăng HbA₂ ≥ 3,5% hoặc/và HbF ≥ 3,5% giữa dân tộc Êđê và M' nông.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ tăng HbF > 3,5% hoặc/và HbA₂ > 3,5% ở hai dân tộc theo giới

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tăng HbA₂ ≥ 3,5% hoặc/và HbF ≥ 3,5% giữa nam và nữ.

Bảng 3.30. Tỷ lệ tăng HbA₂ hoặc/và HbF ở dân tộc Êđê

Giới	n	MCV < 80fL				MCV > 80fL		Tổng	
		HbA ₂ ≥ 3,5% hoặc/và HbF ≥ 3,5%		HbA ₂ < 3,5% và HbF < 3,5%		n	%	n	%
		n	%	n	%				
Nam	233	15	5,7	218	82,6	31	11,7	264	44,9
Nữ	295	22	6,8	273	84,3	29	9,0	324	55,1
Tổng	528	37	6,3	491	83,5	60	10,2	588	100
		$\chi^2=0,3$ p=0,58							

Nhận xét: Tỷ lệ tăng HbF ≥ 3,5% hoặc/và HbA₂ ≥ 3,5% ở dân tộc Êđê là 6,3%.

Bảng 3.31. Tỷ lệ tăng HbA₂ hoặc/và HbF ở dân tộc M' nông

Giới	n	MCV <80fL				MCV >80fL		Tổng	
		HbA ₂ ≥ 3,5 % hoặc/và HbF ≥ 3,5%		HbA ₂ < 3,5% và HbF < 3,5%		n	%	n	%
		n	%	n	%				
Nam	218	11	4,3	207	81,5	36	14,2	254	100
Nữ	251	8	2,6	243	79,2	56	18,2	307	100
Tổng	469	19	3,4	450	80,2	92	16,4	561	100
$\chi^2=1,26$ p=0,26									

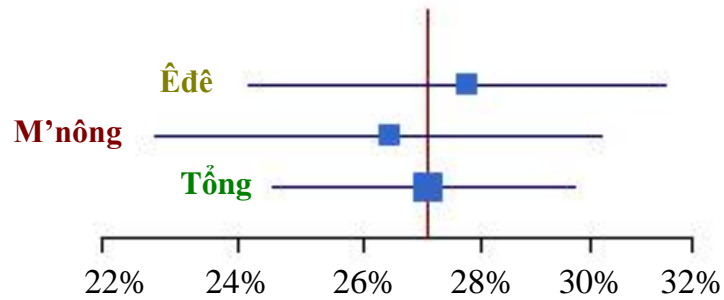
Nhận xét: Tỷ lệ tăng HbF ≥ 3,5% hoặc/ và HbA₂ ≥ 3,5% ở dân tộc M' nông là 3,4%.

3.2.3. Tỷ lệ mắc Hb E

Bảng 3.32. Tỷ lệ mắc HbE ở cả hai dân tộc

Dân tộc	Tổng	Mắc HbE		Không mắc HbE	
		n	%	n	%
Êđê	588	163	27,7	425	72,3
M' nông	561	148	26,4	413	73,6
Tổng	1149	311	27,1	838	72,9
$\chi^2=0,26$ p=0,6					

Nhận xét: Tỷ lệ mắc HbE theo tiêu chuẩn điện di Hb ở hai dân tộc là 27,1%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc HbE giữa dân tộc Êđê và dân tộc M' nông ở mức P > 0,05.



Biểu đồ 3.3. So sánh tỷ lệ mắc HbE ở cả hai dân tộc

Bảng 3.33. Tỷ lệ mắc HbE ở dân tộc Êđê theo giới

Giới	n	Có HbE		Không có HbE	
		n	%	n	%
Nam	264	74	28,0	190	72,0
Nữ	324	89	27,5	235	72,5
Tổng	588	163	27,7	425	72,3
		$\chi^2=0,023$ p=0,44			

Nhận xét:

Tỷ lệ mắc HbE theo tiêu chuẩn điện di Hb ở dân tộc Êđê là 27,7%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc HbE giữa nam và nữ ở mức $P > 0,05$.

Bảng 3.34. Tỷ lệ mắc HbE ở dân tộc M'ông theo giới

Giới	n	Có HbE		Không có HbE	
		n	%	n	%
Nam	254	77	30,3	177	69,7
Nữ	307	71	23,1	236	76,9
Tổng	561	148	26,4	413	73,6
$\chi^2=3,7$ p=0,03					

Nhận xét: Tỷ lệ mắc HbE theo tiêu chuẩn điện di Hb ở dân tộc M'ông là 26,4%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc HbE giữa nam và nữ ở mức $p < 0,05$.

3.2.4. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia: phân tích trên 56 trường hợp có $HbA_2 \geq 3,5$ % hoặc/và $HbF \geq 3,5$ % chúng tôi thu nhận được kết quả sau:

Bảng 3.35. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia

Dân tộc	MCV < 80fL					MCV \geq 80fL	Tổng	
	HbA ₂ \geq 3,5 % hoặc/và HbF \geq 3,5%							
	n	Có đột biến		Không				HbA ₂ < 3,5% và HbF < 3,5%
		n	%	n	%			
Êđê	37	2	0,3	35	6,0	491	60	588
M'ông	19	1	0,2	18	3,2	450	92	561
Tổng	56	3	0,3	52	4,5	941	152	1149

Nhận xét: Xét nghiệm trên các trường hợp tăng HbF hoặc/và HbA₂ ≥3,5% ở dân tộc Êđê chỉ có 2 trường hợp có đột biến gây β thalassemia chiếm tỷ lệ 0,3%. Trên dân tộc M'ông chỉ có 1 trường hợp có đột biến gây β thalassemia chiếm tỷ lệ 0,2%.

3.2.5. Các đột biến gây β thalassemia

Bảng 3.36. Các đột biến gây β thalassemia

Dân tộc	Có đột biến		cd17		cd41/42		cd71/72	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dân tộc Êđê n=588 Xét nghiệm = 37	2	0,34	0	0	1	0,17	1	0,17
Dân tộc M'ông n=588 Xét nghiệm đột biến = 19	1	0,18	1	0,18	0	0	0	0
Cả hai dân tộc N=1149 Xét nghiệm tìm đột biến=56	3	0,26	1	0,09	1	0,09	1	0,09

Nhận xét:

Trên trẻ em dân tộc Êđê chúng tôi chỉ tìm thấy 2 trường hợp có đột biến là đột biến cd41/42 và đột biến cd71/72 chiếm tỷ lệ 0,17%. Không gặp các đột biến gây β thalassemia -28(A→G) IVS1-1, VS1-5, VS2-654, cd17 trên mẫu khảo sát.

Trên trẻ em dân tộc M'ông chúng tôi chỉ tìm thấy 1 trường hợp đột biến cd17 chiếm tỷ lệ 0,18%. Không gặp các đột biến gây β thalassemia-28(A→G) IVS1-1, VS1-5, VS2-654, cd41/42 và đột biến cd71/72 trên mẫu khảo sát.

3.2.6. Biểu hiện huyết học

3.2.6.1. Các chỉ số huyết học theo kiểu gen

Bảng 3.37. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen β thalassemia ở cả hai dân tộc

Chỉ số huyết học	β /cd17	β /cd41/42	β /cd71/72	cd26/cd26	β /cd26	β / β
HC (M/ μ L)	4,1	2,1	5,3	5,1 \pm 1,1	5,1 \pm 0,4	4,9 \pm 0,5
Hb (g/dL)	11,0	3,8	10,9	9,6 \pm 2,5	10,6 \pm 1,1	11,7 \pm 1,4
HCT (%)	30,1	13,8	35,7	29,7 \pm 6,8	33,3 \pm 2,9	35,5 \pm 3,9
MCV (fL)	53,9	66,5	67,3	58,9 \pm 4,9	64,3 \pm 5,1	72,1 \pm 8,1
MCH (pg)	17,0	18,3	20,5	18,8 \pm 1,6	20,5 \pm 2,0	23,6 \pm 3,4
MCHC(g/dL)	31,6	27,5	30,5	32,0 \pm 2,1	31,9 \pm 1,7	32,6 \pm 2,4
RDW (%)	28,4	41,1	15,6	21,6 \pm 9,4	17,6 \pm 2,4	16,0 \pm 2,9

Nhận xét:

HC trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là 4,9 \pm 0,5M/ μ L, của các trường hợp mang đột biến cd26/cd26 gây HbE đồng hợp tử là 5,1 \pm 1,1M/ μ L. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số HC trung bình giữa 2 nhóm này.

Hb trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là 11,7 \pm 1,4g/dL, của các trường hợp mang đột biến cd26/cd26 gây HbE đồng

hợp tử là $9,6 \pm 2,5$ g/dL. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số Hb trung bình giữa 2 nhóm này ở mức $p < 0,05$.

MCV trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $72,1 \pm 8,1$ fL, của các trường hợp mang đột biến cd26/cd26 gây HbE đồng hợp tử là $58,9 \pm 4,9$ fL. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số MCV trung bình giữa 2 nhóm này ở mức $p < 0,05$.

Bảng 3.38. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc Êđê.

Chỉ số huyết học	cd41/42	cd71/72	cd26/ cd26	β /cd26	β/β
HC (M/ μ L)	2,1	5,3	$4,7 \pm 1,2$	$5,3 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,5$
Hb (g/dL)	3,8	10,9	$8,8 \pm 2,9$	$10,7 \pm 1,3$	$11,7 \pm 1,4$
HCT (%)	13,8	35,7	$27,6 \pm 7,7$	$33,3 \pm 3,3$	$35,1 \pm 4,1$
MCV (fL)	66,5	67,3	$58,6 \pm 5,6$	$63,3 \pm 6,1$	$71,5 \pm 8,0$
MCH (pg)	18,3	20,5	$18,3 \pm 1,7$	$20,3 \pm 2,7$	$23,7 \pm 3,2$
MCHC (g/dL)	27,5	30,5	$31,4 \pm 2,5$	$32,1 \pm 2,2$	$33,1 \pm 2,6$
RDW (%)	41,1	15,6	$24,3 \pm 11,3$	$17,1 \pm 1,8$	$15,9 \pm 3,1$

Nhận xét:

HC trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $5,0 \pm 0,5$ M/ μ L, của các trường hợp mang đột biến cd26/cd26 gây HbE đồng hợp tử là $4,7 \pm 1,2$ M/ μ L. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số HC trung bình giữa 2 nhóm này.

Hb trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $11,7\pm 1,4\text{g/dL}$, của các trường hợp mang đột biến $\text{cd}26/\text{cd}26$ gây HbE đồng hợp tử là $8,8\pm 2,9\text{g/dL}$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số Hb trung bình giữa 2 nhóm này ở mức $p<0,05$.

MCV trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $71,5\pm 8,0\text{fL}$, của các trường hợp mang đột biến $\text{cd}26/\text{cd}26$ gây HbE đồng hợp tử là $58,6\pm 5,6\text{fL}$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số MCV trung bình giữa 2 nhóm này ở mức $p<0,05$.

Bảng 3.39. Trung bình các chỉ số huyết học theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc M'ông

Chỉ số huyết học	cd17	cd26/cd26	$\beta/\text{cd}26$	β/β
HC ($\text{M}/\mu\text{L}$)	4,1	$5,6\pm 0,6$	$5,0\pm 0,4$	$4,9\pm 0,5$
Hb (g/dL)	11,0	$10,8\pm 1,2$	$10,6\pm 1,0$	$11,6\pm 1,4$
HCT (%)	30,1	$32,9\pm 3,6$	$33,4\pm 2,7$	$35,9\pm 3,5$
MCV (fL)	53,9	$59,4\pm 4,2$	$65,3\pm 3,9$	$72,7\pm 8,3$
MCH (pg)	17,0	$19,5\pm 1,4$	$20,7\pm 1,2$	$23,5\pm 3,5$
MCHC (g/dL)	31,6	$32,9\pm 1,3$	$31,7\pm 1,1$	$32,1\pm 2,0$
RDW (%)	28,4	$17,2\pm 1,4$	$18,0\pm 2,8$	$16,1\pm 2,7$

Nhận xét: HC trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $4,9\pm 0,5\text{M}/\mu\text{L}$, của các trường hợp mang đột biến $\text{cd}26/\text{cd}26$ gây HbE đồng

hợp tử là $5,6 \pm 0,6 M/\mu L$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số HC trung bình giữa 2 nhóm này.

Hb trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $11,6 \pm 1,4 g/dL$, của các trường hợp mang đột biến $cd26/cd26$ gây HbE đồng hợp tử là $10,8 \pm 1,2 g/dL$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số Hb trung bình giữa 2 nhóm này ở mức $p < 0,05$.

MCV trung bình của các trường hợp không mang đột biến trên gen β là $72,7 \pm 8,3 fL$, của các trường hợp mang đột biến $cd26/cd26$ gây HbE đồng hợp tử là $59,4 \pm 4,2 fL$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số MCV trung bình giữa 2 nhóm này ở mức $p < 0,05$.

3.2.6.2. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia

Bảng 3.40. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia ở cả hai dân tộc

Thành phần Hb (%)	cd17	cd41/42	cd71/72	c26/cd26	$\beta/cd26$	β/β
HbA ₁	86,7	43,0	74,2	$9,8 \pm 22,9$	$68,5 \pm 28,6$	$89,2 \pm 21,1$
HbF	0,0	38,0	0,0	$2,9 \pm 5,8$	$1,5 \pm 6,5$	$1,2 \pm 3,7$
HbA ₂	7,5	0,0	3,9	$2,9 \pm 1,9$	$3,3 \pm 2,8$	$3,8 \pm 1,6$

Nhận xét: Trung bình HbA₁ ở những trường hợp không mang gen β thalassemia là $89,2 \pm 21,1$ những trường hợp mang kiểu gen $cd26/cd26$ gây HbE đồng hợp tử là $9,8 \pm 22,9\%$ và dị hợp tử $\beta/cd26$ là $68,5 \pm 28,6\%$.

Bảng 3.41. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc Êđê

Thành phần Hb (%)	β/β	cd41/42	cd71/72	cd26/cd26	$\beta/\text{cd26}$
HbA ₁	88,0±4,7	43,0	74,2	15,2± 28,5	74,9± 20,3
HbF	0,4± 1,3	38,0	0,0	3,2± 7,1	1,2± 2,8
HbA ₂	3,9±1,4	0,0	3,9	3,1± 1,5	3,2± 2,1

Nhận xét: Trung bình HbA₁ ở những trường hợp không mang gen β thalassemia là 88,0±4,7% những trường hợp mang kiểu gen cd26/cd26 gây HbE đồng hợp tử là 15,2±28,5% và dị hợp tử $\beta/\text{cd26}$ là 74,9±20,3%.

Bảng 3.42. Trung bình các thành phần Hb theo kiểu gen β thalassemia ở dân tộc M'ông

Thành phần Hb (%)	β/β	$\beta/\text{cd17}$	cd26/cd26	$\beta/\text{cd26}$
HbA ₁	92,1±7,8	86,7±0,0	1,2±1,9	62,8± 33,9
HbF	0,1±0,6	0,0	2,38±3,29	2,4±9,6
HbA ₂	3,6± 2,2	7,2± 0,0	2,4± 3,3	3,7±3,3

Nhận xét: Trung bình HbA₁ ở những trường hợp không mang gen β thalassemia là 92,1± 7,8% những trường hợp mang kiểu gen cd26/cd26 gây HbE đồng hợp tử là 1,2± 1,9% và dị hợp tử $\beta/\text{cd26}$ là 62,8±33,9%.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh α thalassemia

4.1.1. Tỷ lệ mang gen bệnh:

Nồng độ Hb Bart's:

Nghiên cứu trên 195 trẻ sơ sinh trong đó 98 trẻ sơ sinh dân tộc Êđê và 97 trẻ sơ sinh dân tộc M'ông có mẹ sinh sống tại các xã trong tỉnh Đắk Lắk. Các trẻ trong nghiên cứu có tuổi thai từ 26-42 tuần được lấy máu cuống rốn ngay sau sinh. Kết quả điện di Hb bằng máy điện di mao quản cho thấy tỷ lệ trẻ sơ sinh có Hb Bart's trong nghiên cứu là 50 trường hợp chiếm 25,6% trong đó trẻ Êđê là 32 trường hợp chiếm 32,7% và trẻ M'ông là 18 trường hợp chiếm 18,6%. Theo một số tác giả tỷ lệ có Hb Bart's trong nghiên cứu ở cộng đồng có thể suy ra tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia [33],[60]. Như vậy nếu tính theo tiêu chuẩn này thì tỷ lệ bệnh α thalassemia là 25% ở cả hai dân tộc, 32,7% ở trẻ Êđê và 18,6% ở trẻ M'ông. Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu về máu cuống rốn ở Thái Lan là tỷ lệ có Hb Bart's là 4,95% [64], cao hơn tỷ lệ có Hb Bart's ở máu cuống rốn ở dân tộc Kinh Hà Nội là 2,3%.

Các mẫu này sau khi được phân tích bằng sinh học phân tử thấy rằng có 2 trường hợp có Hb Bart's trong máu cuống rốn nhưng không tìm thấy đột biến. Tỷ lệ tìm thấy có đột biến/máu có Hb Bart's là 48/50. Trước khi có sinh học phân tử, sự hiện diện của Hb Bart's trong giai đoạn sơ sinh được dùng để chẩn đoán tỷ lệ mang gen α thalassemia. Tuy nhiên vẫn có 0,5-1% trường hợp có Hb Bart's mà không có khiếm khuyết trên gen α . Hai trường hợp không có đột biến trong nghiên cứu đều có nồng độ Hb Bart's rất thấp,

<0,5%. Tỷ lệ 48/50 trường hợp có đột biến chứng tỏ Hb Bart's trong máu cuống rốn có giá trị cao trong tầm soát người mang gen bệnh α thalassemia. Để xác định được gen bệnh α thalassemia có thể làm điện di Hb trên máu cuống rốn trẻ sơ sinh hoặc bằng xác định gen bệnh bằng sinh học phân tử. Tuy nhiên việc xét nghiệm Hb Bart's chỉ xác định được tỷ lệ mang gen bệnh trong cộng đồng, không xác định được các kiểu đột biến trên gen α .

4.1.2. Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia:

Bảng 4.43. Tỷ lệ mang gen bệnh ở các dân tộc trên thế giới [26], [42], [58], [63]

Quốc gia	Tỷ lệ mang gen bệnh %
Bắc Thái Lan	30-40
Lào	30-40
Malaysia	4,5
Philipin	5
Trung quốc	7,19
Châu Phi	41,2
Châu Mỹ	4,8
Địa Trung Hải	19
Châu Âu	2,3
Chúng tôi	24,6

Tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia ở cả hai dân tộc Êđê và M'ông là 48/195 trường hợp chiếm tỷ lệ 24,6%, trong đó dân tộc Êđê là 31/98 trường hợp 31,6% và dân tộc M'ông là 17/97 trường hợp chiếm 17,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ mang gen bệnh của dân tộc Êđê và M'ông có ý nghĩa thống kê ở mức $p < 0,05$. Tỷ lệ mang gen bệnh của trẻ em Êđê trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự như các nước trong khu vực như Thái Lan, Lào 30-40% và cao hơn nhiều so với các nước trong khu vực khác như Philipin, Trung Quốc. Tỷ lệ mang gen bệnh của chúng tôi cao hơn nhiều so với tỷ lệ mang gen bệnh ở dân tộc Kinh của tác giả Nguyễn Công Khanh là 2,3%.

Theo nhận định của một số tác giả, tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia của các nước Đông Nam Á khá cao, dao động tùy theo vùng miền, quốc gia, cao nhất là ở một số vùng của Thái Lan, Lào. Đây cũng là nơi có nhiều trẻ mắc bệnh Hb Bart's đã được báo cáo. Tỷ lệ mang gen bệnh của chúng tôi là 24,6% cũng khá cao. Tuy nhiên tỷ lệ mắc bệnh Hb Bart's và HbH có cao hay không còn tùy thuộc vào kiểu đột biến phổ biến ở dân tộc đó là gì. Điều khiển tổng hợp chuỗi α globin là do 2 gen α_1 và α_2 nằm trên nhiễm sắc thể 16. Tùy vào tổn thương 1 hay nhiều gen mà biểu hiện lâm sàng hoàn toàn khác nhau.

Tỷ lệ các kiểu đột biến:

Tính chung cả hai dân tộc, trong nghiên cứu của chúng tôi có tất cả 48 trẻ tìm thấy đột biến trên gen α thalassemia. Trong đó 4 trẻ mang đột biến xóa đoạn là $--\alpha^{SEA}$ là đột biến mất cả 2 gen α thalassemia chiếm tỷ lệ 4/195 trường hợp khảo sát. Có 28 trường hợp mang đột biến $-\alpha^{3.7}$ và 33 trường hợp mang đột biến không xóa đoạn α^{CS} gây Hb Constant Spring. Như vậy có 2,1% trẻ sơ sinh sau đẻ mang gen $--\alpha^{SEA}$, 14,4% trẻ mang gen $-\alpha^{3.7}$ và 16,9% trẻ mang gen α^{CS} .

Bảng 4.44. Tỷ lệ các kiểu đột biến bệnh α thalassemia tại một số quốc gia [21], [63]

Nghiên cứu	$-\alpha^{3.7}$	$-\alpha^{4.2}$	$--\alpha^{SEA}$	$--\alpha^{FIL}$	$--\alpha^{THAL}$	α^{CS}
Trung Quốc	1,86	0,7	4,45	-	-	-
Malaysia	13,4%	1,3	9,2	0,14	0,28	4,3
Cả hai dân tộc	14,4	0,0	2,1	0,0	0,0	16,9
Êđê	18,4		4,1			21,4
M'ông	10,3		1,0			12,4

Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp các đột biến $--\alpha^{THAL}$, $-\alpha^{4.2}$ và $-\alpha^{FIL}$ là các đột biến thường gặp ở Đông Nam Á.

Đột biến $-\alpha^{3.7}$:

Tỷ lệ trẻ mang kiểu đột biến $-\alpha^{3.7}$ trong nghiên cứu của chúng tôi ở cả hai dân tộc là 14,4%, dân tộc Êđê là 18,4% và dân tộc M'ông là 10,3%. Sự khác biệt về tỷ lệ mang gen giữa hai dân tộc không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ này tương tự như nghiên cứu của Malaysia là 13,4%. Đột biến $-\alpha^{3.7}$ là đột biến xóa đoạn gây mất gen α_2 gây α^+ thalassemia. Trong đột biến này gen α_1 còn nguyên vẹn và có thể điều hòa tổng hợp chuỗi α globin gấp 1,8 lần so với gen α_1 trên nhiễm sắc thể bình thường theo cơ chế bù trừ [69]. Đây cũng là đột biến thường gặp ở Đông Nam Á [42].

Đột biến $--\alpha^{SEA}$:

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến $--\alpha^{SEA}$ chiếm tỷ lệ thấp, chỉ 2,1% trẻ trong nghiên cứu mang đột biến này (4,1% ở trẻ Êđê và 1% ở trẻ M'ông). Tỷ lệ mang đột biến này ở Đông Nam Á 3-14%, Bắc Thái Lan là

4,6%, 4,1% ở Hồng Kông và 4,1% ở Quảng Đông Trung Quốc [31]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ mang đột biến này giữa hai dân tộc. Tỷ lệ mang đột biến này thấp. Tuy nhiên đây là đột biến xóa đoạn mất cả 2 gen α gây α^0 thalassemia. Hôn phối giữa hai người mang gen $--\alpha^{SEA}$ có khả năng 25% sinh ra trẻ mắc Hb Bart's. Đây là thể bệnh có bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, gây phù nhau thai và đa số chết ngay sau sinh. Hiện nay khả năng điều trị thể bệnh Hb Bart's vô cùng thấp. Nhất là các nước đang phát triển như nước ta hiện nay. Vì vậy việc phát hiện người mang gen bệnh $--\alpha^{SEA}$ nhằm mục đích tư vấn hôn nhân di truyền hoặc sàng lọc trước sinh là rất cần thiết.

Người mang đột biến $--\alpha^{SEA}$ khi hôn phối với người có mang một đột biến α thalassemia khác khả năng sinh con mang 3 gen α globin là 25%. Đây là thể bệnh HbH có thể gây thiếu máu, ứ sắt, tổn thương đa cơ quan [85].

Đột biến α^{CS} :

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ mang đột biến α^{CS} khá cao 16% ở cả hai dân tộc và lên đến 21,4% ở dân tộc Êđê. Tỷ lệ này ở Thái Lan khoảng 5-8%. Đột biến α^{CS} tạo Hb Constant Spring là đột biến α thalassemia không xóa đoạn phổ biến nhất và là nguyên nhân quan trọng gây bệnh lý tương tự HbH ở Đông Nam Á [84]. Thể bệnh dị hợp tử Hb Constant Spring là bệnh lý không gây bệnh cảnh lâm sàng nặng nề tuy nhiên nếu đồng hợp tử hoặc kết hợp với các đột biến xóa đoạn khác sẽ gây nên bệnh lý như HbH [85]. Tỷ lệ mang đột biến này là 1-6% ở các quốc gia Đông Nam Á và cao nhất Bắc Thái Lan và Lào [61]. Đột biến này gây chấm dứt codon tại vị trí 142 của gen α . Bộ 3 Nu TAA bị thay bằng CAA dẫn đến thay vì chấm dứt tổng hợp chuỗi. Đột biến này dẫn đến sản xuất chuỗi α globin kéo dài 31 axit amin. Hồng cầu Hb Constant Spring cứng và không ổn định.

Dị hợp tử Hb Constant Spring khi phối hợp với đột biến xóa đoạn α thalassemia sẽ gây bệnh tương tự như HbH [41],[74].

Có khoảng hơn 40 đột biến không xóa đoạn α thalassemia đã được báo cáo. Trong nghiên cứu này trên trẻ Êđê và M'ông chúng tôi chỉ gặp đột biến không xóa đoạn α thalassemia là α^{CS} không gặp các đột biến gây Hb Chesapeake, Hb Quang Sze là các đột biến không xóa đoạn đã tìm thấy ở Đông Nam Á [55].

4.1.3. Tỷ lệ các kiểu gen

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu khác trong khu vực, chúng tôi thấy kết quả như sau:

Bảng 4.45. Tỷ lệ các kiểu gen bệnh

Kiểu gen	Bình thường	Tổn thương 1 gen α		Tổn thương 2 gen α				Tổn thương 3 gen α
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha\alpha/-\alpha^{3,7}$	$\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha^{-SEA}$	$-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/-\alpha^{3,7}$	$-\alpha^{3,7}/\alpha^{SEA}$
Hai dân tộc	75,4	3,1	2,6	1	2,6	6,7	7,7	1
Êđê	68,4	3,1	4,1	1,0	4,1	8,2	9,2	2,0
M'ông	82,5	3,1	1,0	1,0	1,0	5,1	6,1	0,0
Malaysia [21]	50	15,5	5,6	13,5	2,2	0,1	1,3	3,8

Tổn thương 1 gen α

Kiểu gen $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$:

Kiểu gen $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ chiếm 3,1%. Những trẻ mang đột biến gen này là người lành mang gen bệnh. Người mang kiểu gen này bị tổn thương một gen α_2 . Do có sự bù trừ của gen α_1 nên chuỗi α globin vẫn được tổng hợp khoảng 75% so với bình thường [69]. Tỷ lệ ở trẻ Êđê mang kiểu gen này là 3,1% và người M'ông là 3,1% thấp hơn nhiều so với nghiên cứu ở Thái Lan là 15,5%. Trẻ mang kiểu gen này thường sẽ không biểu hiện lâm sàng, chỉ một vài trường hợp có nhược sắc nhẹ và là người mang gen bệnh thể ẩn.

Kiểu gen $\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$:

Tỷ lệ mang kiểu gen này trong nghiên cứu là 2,6% (4,1% ở trẻ Êđê và 1% ở trẻ M'ông). Đây là kiểu gen mang một đột biến không xóa đoạn α thalassemia. Người mang kiểu đột biến này thường không có biểu hiện lâm sàng.

Tổn thương 2 gen α thalassemia

Kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$

Kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ chiếm tỷ lệ 2,6% (dân tộc Êđê 4,1%, dân tộc M'ông 2,6%), tỷ lệ này tương tự như nghiên cứu của tác giả Ahmad (Malaysia) là 2,2% [21],[69]. Đây là thể cả hai nhiễm sắc thể cùng bị xóa đoạn 3.7kb. Hai gen α_2 nằm trên hai nhiễm sắc thể đều bị xóa. Đây cũng là thể xóa đoạn đồng hợp tử hay gặp nhất ở Đông Nam Á, còn gọi là thể trans α trait thalassemia. Những trẻ mắc kiểu gen này khi lớn lên thường có MCV thấp, thiếu máu nhẹ hồng cầu nhỏ và hiếm khi có chỉ định truyền máu [40].

Kiểu gen $\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$:

Đây là kiểu gen mang 1 đột biến xóa đoạn tổn thương 2 gen α thalassemia. Còn gọi là thể cis α trait thalassemia. Trẻ mang kiểu gen này thường chỉ có hồng cầu nhỏ và nhược sắc nhẹ. Thể này hay gặp ở Đông Nam Á. Phụ nữ mang kiểu gen này có khả năng sinh con mắc bệnh Hb Bart's. Tỷ lệ mang kiểu gen này chỉ gặp 1% ở cả hai dân tộc Êđê và M'ông thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu ở Malaysia là 13,5%. Vì vậy cho dù tỷ lệ mắc α thalassemia của hai dân tộc này khá cao nhưng tỷ lệ mắc kiểu gen mang đột biến 2 gen trên cùng một nhiễm sắc thể thấp nên kiểu gen tổn thương cả 4 gen α thấp.

Kiểu gen $\alpha^{CS}\alpha/-\alpha^{3.7}$:

Trong nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen này chiếm tỷ lệ là 7,7% (9,2% ở trẻ Êđê và 6,1% ở trẻ M'ông). Đây là kiểu gen phối hợp 1 đột biến xóa đoạn $-\alpha^{3.7}$ và một đột biến không xóa đoạn là α^{CS} . Được coi là kiểu gen tổn thương 3 gen α globin. Kiểu hình của những trường hợp mang gen này thường không thiếu máu hoặc thiếu máu nhẹ đến vừa ở tuổi dậy thì. Các trường hợp mang kiểu gen này thường có hồng cầu nhược sắc nhiều [85]. Một số nghiên cứu thấy rằng biểu hiện lâm sàng của thể này gần tương tự như bệnh HbH [41],[74],[92].

Kiểu gen $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$:

Đây là kiểu gen đồng hợp tử Hb CS. Trong nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen này chiếm tỷ lệ 6,7% (8,2% ở trẻ Êđê và 5,1% ở trẻ M'ông). Tỷ lệ này cao hơn nhiều với nghiên cứu ở Malaysia chỉ chiếm tỷ lệ 0,1%. Theo một số nghiên cứu, những người mang kiểu gen này có lâm sàng gần tương tự như bệnh HbH [69]. Đồng hợp tử Hb Constant Spring thường gây thiếu máu trên

lâm sàng ở mức độ vừa hoặc nhẹ, chậm phát triển thể chất, gan lách to ít. Một vài trường hợp có chỉ định truyền máu thường qua tuổi dậy thì. Tuy nhiên đã có một vài báo cáo rằng có một số trường hợp trẻ sơ sinh HbH Constant Spring (một đột biến xóa đoạn tổn thương 2 gen α thalassemia và một đột biến không xóa đoạn α^{CS}) tức là trẻ có kiểu gen $\alpha^0/\alpha^{CS}\alpha$ ($--\alpha^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$, $--\alpha^{THAL}/\alpha^{CS}\alpha\dots$) có bệnh cảnh thiếu máu tan máu nặng với biểu hiện phù nhau thai [30],[91].

Chẩn đoán Hb-H-CS trên điện di Hb thường là khó khăn do hồng cầu Hb- H-CS không ổn định, việc chẩn đoán xác định thường phải nhờ sinh học phân tử. Nếu không bị phù nhau thai chết ngay sau sinh, lâm sàng của bệnh lý này khi trẻ lớn lên cũng thường nặng nề với thiếu máu nặng, gan lách to, sỏi mật và có nhu cầu truyền máu thường xuyên [87].

Với tỷ lệ mang gen α^{CS} ở trẻ Êđê và M'ông khá cao (16%) và tỷ lệ mang đột biến α^0 thalassemia là đột biến $--\alpha^{SEA}$ (2,1%) khả năng có thể có thể bệnh HbH-CS gây phù nhau thai hoặc bệnh cảnh lâm sàng khi trẻ lớn lên nặng nề. Vì vậy việc áp dụng tư vấn hôn nhân di truyền hoặc chẩn đoán trước sinh ở cộng đồng người Êđê và M'ông để phòng ngừa thể bệnh này là hoàn toàn cần thiết.

Tổn thương 3 gen thalassemia

Kiểu gen - $\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$

Kiểu gen này tính chung cả hai dân tộc chiếm tỷ lệ 1% (2% ở trẻ Êđê và không gặp ở trẻ M'ông). Trẻ mắc kiểu gen này do thừa hưởng một đột biến $-\alpha^{3.7}$ gây xóa gen α_2 và một nhiễm sắc thể mang đột biến $--\alpha^{SEA}$ xóa cả hai gen α_1 và α_2 . Đây là trường hợp tổn thương xóa đoạn làm mất 3 gen α thalassemia. Kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ sẽ gây nên bệnh HbH. Như vậy tỷ lệ kiểu

gen gây bệnh HbH do các đột biến xóa đoạn trong nghiên cứu của chúng tôi là 1%. Tương tự nghiên cứu của tác giả Ahmad là 3,8% [21]. Bệnh HbH ở những trẻ lớn do mắc kiểu gen đột biến này thường có biểu hiện lâm sàng thiếu máu ở mức độ vừa, hồng cầu nhỏ nhược sắc. Một số trường hợp có gan lách to, nhu cầu về truyền máu thường xảy ra ở tuổi bắt đầu đi học. Hiếm khi có chỉ định thải sắt ở lứa tuổi nhỏ. Người mang kiểu gen này có nguy cơ con mắc bệnh Hb Bart's cần có tư vấn di truyền hoặc chẩn đoán trước sinh khi mang thai.

Phối hợp giữa đột biến α thalassemia và HbE

Tỷ lệ mắc HbE ở trẻ sơ sinh sau đẻ là 34,4% (ở trẻ Êđê là 37,7% và ở trẻ M'ông là 33,0%). Có 11 trẻ mắc đột biến phối hợp HbE và α thalassemia với tỷ lệ là 5,5%. Lâm sàng của thể bệnh mang đột biến phối hợp này hiện nay vẫn ít được nghiên cứu. Trên thực tế lâm sàng chúng tôi có gặp một vài trường hợp trẻ lớn mang đột biến này có biểu hiện lâm sàng gần giống β thalassemia thể trung gian có chỉ định truyền máu và biểu hiện lắng đọng sắt các cơ quan. Tuy nhiên lâm sàng của thể bệnh này ở người Êđê và M'ông vẫn chưa rõ ràng, cần phải được nghiên cứu thêm.

Tỷ lệ đột biến $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ phối hợp với HbE chiếm 1% tổng số trẻ khảo sát. Tỷ lệ đột biến $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{SEA}$ phối hợp với HbE chiếm 1%. Đồng hợp tử $-\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ phối hợp với HbE chiếm 1,5%.

4.1.4. Biểu hiện huyết học

Số lượng hồng cầu (HC)

Trong nghiên cứu của chúng tôi HC của những trẻ không mang gen α thalassemia là $4,4 \pm 0,6 \mu/L$. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với những trường hợp có mang gen α thalassemia. Hồng cầu của những trường hợp

mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ là $4,2\pm 0,4\mu\text{L}$, của những trường hợp mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{\text{SEA}}$ là những trường hợp sẽ mắc HbH sau này là $4,6\pm 0,3\mu\text{L}$. Nhìn chung, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số HC của các kiểu gen không có sự khác biệt có ý nghĩa.

Hemoglobin (Hb):

Có một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số Hb ở những trẻ không mang gen và mang gen α thalassemia. Ở những trẻ không mang bệnh α thalassemia, Hb trung bình là $14,7\pm 3,8\text{g/dL}$, trường hợp tổn thương 1 gen α globin (kiểu gen) $-\alpha^{3.7}$ có Hb trung bình là $14,7\pm 0,7$, trường hợp tổn thương 2 gen $\alpha\alpha/--\alpha^{\text{SEA}}$ có chỉ số Hb trung bình là $12,6\pm 3,0\text{g/dL}$, ở kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{\text{SEA}}$ tổn thương 3 gen có Hb trung bình là $11,5\pm 0,2\text{g/dL}$ và khác biệt không có ý nghĩa thống kê với Hb ở kiểu gen $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ có Hb trung bình là $13,1\pm 1,6\text{g/dL}$. Những trẻ mang kiểu gen tổn thương 3 gen α thalassemia sau sinh có Hb thấp hơn những trẻ không mang gen α thalassemia một cách có ý nghĩa. Như vậy Hb có sự khác biệt ở một số kiểu gen ngay từ máu cuống rốn sau đẻ.

Thể tích trung bình hồng cầu (MCV):

Nghiên cứu trên máu cuống rốn trẻ sơ sinh ngay sau đẻ. Những trẻ không mang gen α thalassemia có MCV trung bình là $110,0\pm 8,8\text{fL}$ cao hơn những trẻ có kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{\text{SEA}}$ có MCV trung bình là $94,5\pm 14,9\text{fL}$, đây là những trẻ sẽ mắc bệnh HbH sau này.

Đồng hợp tử Hb Constant Spring có MCV trung bình là $103,6\pm 10,6\text{fL}$ cao hơn nhiều so với nghiên cứu tại Malaysia là $69,35\pm 3,1\text{fL}$ [22]. Sự khác biệt của nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Malaysia có thể do nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên trẻ sơ sinh sau đẻ, nghiên cứu của

Malaysia nghiên cứu trên trẻ lớn. Giai đoạn tuổi tác này có sự khác biệt lớn về các chỉ số hồng cầu.

MCV của những trẻ mang kiểu gen $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{3.7}$ là $103,6\pm 10,6\text{fL}$. Đây là những trẻ mang một đột biến xóa đoạn và một đột biến không xóa đoạn α thalassemia. Theo một số tác giả những trẻ mang đột biến này khi lớn sẽ có biểu hiện lâm sàng gần giống bệnh HbH. Tuy nhiên máu cuống rốn ngay sau đẻ không có khác biệt so với những trẻ bình thường.

Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH)

Ở những trẻ không mang gen α thalassemia là $32,8\pm 3,6\text{pg}$, chỉ số này thấp hơn ở trẻ mang kiểu đột biến $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ là $29,6\pm 2,4\text{pg}$ và thấp nhất ở kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ là $24,9\pm 1,3\text{pg}$. Tuy nhiên chỉ số này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Kanavakis K [56] là MCH của những trường hợp tổn thương 1 gen α thalassemia là $22,1\pm 1,1\text{pg}$.

Các chỉ số hồng cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu về chỉ số HC ở trẻ mang gen bệnh α thalassemia. Là do nghiên cứu của chúng tôi làm trên máu cuống rốn trẻ sơ sinh mới đẻ, các chỉ số này cao hơn so với trẻ lớn cùng mang gen tương tự.

Nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC):

Ở những trẻ sơ sinh không mang gen bệnh α thalassemia MCHC là $29,7\pm 2,8\text{g/dL}$. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê đối với nhóm mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$, $\alpha\alpha/\alpha^{3.7}$, $\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$, $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$, tuy nhiên có một sự khác biệt về chỉ số MCHC ở những trẻ không mang gen bệnh và những trẻ mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ là những trẻ sẽ mắc bệnh HbH sau này.

Độ rộng dải phân bố hồng cầu (RDW):

Ở trẻ không mang gen bệnh α thalassemia là $17,5 \pm 2,3\%$, tương tự như các trường hợp mang kiểu gen tổn thương 1 hoặc 2 gen α thalassemia $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ là $18,4 \pm 1,2\%$, RDW ở trẻ mang kiểu gen $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ là $18,4 \pm 1,2\%$, ở trẻ mang kiểu gen $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ là $18,4 \pm 1,4\%$. RDW ở trẻ mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ là kiểu gen tổn thương 3 gen α thalassemia là $21,2 \pm 1,2\%$ cao hơn so với các nhóm mang kiểu gen mất 1 hoặc 2 gen α thalassemia, cao hơn so với trẻ không mang gen bệnh α thalassemia.

Như vậy về chỉ số hồng cầu ở máu cuống rốn trẻ sơ sinh ngay sau đẻ có sự khác biệt về chỉ số Hb, MCV, MVH, MCHC, RDW ở những trường hợp mang kiểu gen $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$ là những trường hợp mắc bệnh HbH.

Bệnh HbH là bệnh lý gây ra bởi tổn thương 3 gen α thalassemia. Có nhiều kiểu gen gây bệnh HbH. Trường hợp tổn thương 3 gen α thalassemia thường gặp ở Đông Nam Á là kiểu gen phối hợp hai đột biến gen: một đột biến do tổn thương 2 gen α thalassemia thường là đột biến xóa đoạn như $--\alpha^{SEA}$ hoặc đột biến $--\alpha^{FIL}$ phối hợp với 1 đột biến xóa 1 gen α thalassemia trên nhiễm sắc thể 16 ở Đông Nam Á thường là đột biến $-\alpha^{3.7}$ hoặc $-\alpha^{4.2}$. Cá thể mang những đột biến tổn thương 3 gen này sẽ giảm chuỗi α và 4 chuỗi β dư thừa phối hợp với nhau tạo nên HbH (β_4).

Những trường hợp đồng hợp tử thể không xóa đoạn α thalassemia có thể gây bệnh HbH ví dụ như đồng hợp tử Hb Constant Spring và đột biến Hb Koya Dora. Tuy nhiên một vài biểu hiện lâm sàng của những trường hợp này có thể nặng như bệnh phù nhau thai [41].

Như vậy bệnh HbH có nhiều kiểu gen. Tuy cùng có tổn thương 3 gen α thalassemia nhưng vì hoạt động của gen α_1 và α_2 trong tổng hợp chuỗi α là khác nhau nên tùy theo mỗi kiểu gen khác nhau mà biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng khác nhau. Như vậy cần phải định kiểu gen ở những bệnh nhân mắc bệnh HbH để đánh giá lâm sàng, tiên lượng bệnh đặc biệt là tư vấn di truyền.

Trong khi tỷ lệ thể xóa đoạn α^0 thalassemia (α thalassemia 1) chiếm tỷ lệ cao ở vùng Viễn Đông, đặc biệt là Nam Trung Quốc, Thái Lan, bán đảo Malaysia, với tỷ lệ mang gen là 15%, từ 2,2% đến 9%, từ 4,5% đến 5%. Đồng hợp tử các alen xóa đoạn này lại thường không phổ biến [41]. Cá thể mang thể đồng hợp tử này thường chết trong thời kỳ bào thai, đây là thể bệnh Hb Bart's(γ_4). Ở Đông Nam Á và Nam Trung Quốc thường là kết quả của sự phối hợp 2 gen -- α^{SEA} [41].

4.1.5. Trung bình các thành phần Hb

Nghiên cứu trên trẻ sơ sinh mới đẻ của chúng tôi ở những trẻ không mang gen α thalassemia tỷ lệ HbA₁ là 18,3±15,4%, HbF là 78,2±16,4% và HbA₂ là 0,3±1,0%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên điện di máu cuống rốn bằng điện di mao quản, không có trường hợp nào có Hb S ($\beta^{\text{Glu-Val}}$), Hb C($\beta^{\text{Glu-Lys}}$) hoặc Hb D($\beta^{\text{121 Glu-Gln}}$).

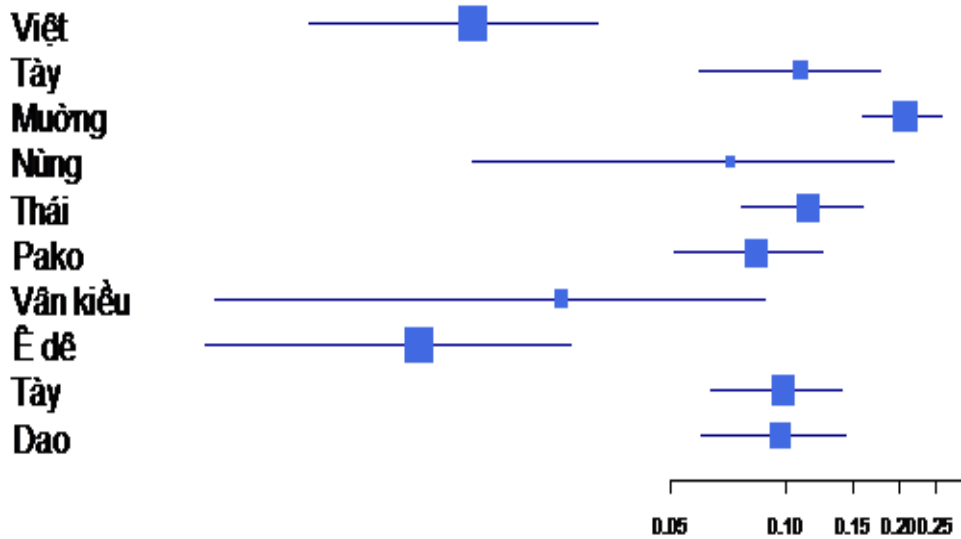
4.2. Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh β thalassemia:

Nghiên cứu 1149 trẻ từ 1-15 tuổi trong đó 588 trẻ dân tộc Êđê và 561 trẻ dân tộc M'ông độ tuổi cao nhất là từ 1-5 tuổi. trong đó nam chiếm 44,9% nữ 55,1% khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.2.1. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia

Bảng 4.46. Tỷ lệ mắc bệnh β thalassemia các dân tộc Việt Nam [8],[12],[14],[16],[18]

Nghiên cứu	Địa phương	Dân tộc	Số nghiên cứu	Tỷ lệ mắc bệnh β Thalassemia
Nguyễn Công Khanh	Hà Nội	Việt	401	1,49
Nguyễn Công Khanh	Miền Bắc	Tày	119	11,0
Bùi Văn Viên và CS 1998		Mường	266	20,6
Nguyễn Công Khanh		Nùng	42	7,1
Đ,T,M Cẩm và CS 2000		Thái	236	11,4
Nguyễn Đắc Lai		Pako	228	8,33
		Vân kiều	78	2,56
Dương Bá Trục		Êđê	371	1,0
Hoàng Văn Ngọc	Thái Nguyên	Tày	245	9,8
		Dao	207	9,6
Chúng tôi	Đắk Lắk	Êđê	588	0,3
		M'ông	561	0,2



Biểu đồ 4.4. So sánh tỷ lệ mắc bệnh β thalassemia ở các dân tộc Việt Nam

Trước khi có sinh học phân tử chẩn đoán xác định thalassemia dựa vào điện di Hb và lâm sàng. Có nhiều chỉ số cắt về tiêu chuẩn chẩn đoán trên điện di Hb tùy theo tác giả. Trong nghiên cứu này vì nghiên cứu chúng tôi sử dụng chỉ số cắt $HbA_2 \geq 3,5\%$ là chỉ số thấp để tránh bỏ sót bệnh.

Theo nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ tăng $HbA_2 \geq 3,5\%$ và/hoặc $HbF \geq 3,5\%$ ở trẻ em dân tộc Ê đê là 6,3%, ở trẻ em dân tộc M'ông là 3,4%. Tuy nhiên khi làm xét nghiệm sinh học phân tử chỉ có 3 trường hợp chiếm tỷ lệ 0,3%. Các trường hợp có tăng HbA_2 còn lại xét nghiệm sinh học phân tử thấy đột biến HbE hoặc HbE phối hợp với đột biến gây α thalassemia.

Trên thực tế, trong khi làm nghiên cứu này chúng tôi gặp 1 trường hợp thiếu máu nhược sắc có chỉ định truyền máu, trên điện di có HbA_2 tăng và HbE. Chẩn đoán nhầm là β thalassemia/HbE. Khi xét nghiệm sinh học phân tử chỉ có HbE và đột biến gây tổn thương 2 gen α thalassemia $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$.

Đây là thể bệnh phối hợp α thalassemia và HbE. Với tỷ lệ mang gen bệnh α thalassemia là 24,7% và HbE 27,7% khá cao trong cộng đồng, tỷ lệ trẻ mắc phối hợp hai thể này có thể là khá cao. Cần có nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng của riêng thể bệnh này trên cộng đồng người Êđê và M'ông nhằm đánh giá tình hình của thể bệnh này cũng như những ảnh hưởng của thể bệnh này trên cộng đồng 2 dân tộc này.

Các trường hợp tăng HbA₂ khác khi không tìm thấy đột biến bằng phương pháp multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR. Đây là phương pháp có thể tìm thấy hầu hết các đột biến thường gặp ở các nước Đông Nam Á [44],[49],[75]. Chúng tôi đã giải trình tự nhưng vẫn không tìm thấy đột biến. Trên lý thuyết vẫn có thể những trường hợp này vẫn có những đột biến chưa tìm thấy được như đột biến ở vùng khởi động hoặc ở exon. Tuy nhiên các trường hợp này rất hiếm và không có ý nghĩa trong tầm soát bệnh.

Trước khi có sinh học phân tử, chẩn đoán xác định bệnh β thalassemia thường dựa vào HbA₂ hoặc HbF. Chỉ số cắt cho HbA₂ hoặc HbF này khác nhau tùy theo tác giả và theo lứa tuổi. Đa số các nghiên cứu lấy chỉ số cắt là A₂>3,5-3,8% [94]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng nếu sử dụng chỉ số HbF $\geq 3,5\%$ và/hoặc HbA₂ $\geq 3,5\%$ thì tỷ lệ bệnh β thalassemia ở cả hai dân tộc là 4,9%. Tuy nhiên tỷ lệ mắc thật sự trên xét nghiệm sinh học phân tử chỉ là 0,3%. Có một khoảng cách khá xa giữa tiêu chuẩn chẩn đoán bằng điện di Hb và sinh học phân tử có thể do chúng tôi dùng chỉ số tầm soát là HbA₂ >3,5 hoặc/và HbF >3,5 là thấp. Theo một số tác giả, HbA₂ ở trẻ 2 tuổi vào khoảng $4,8 \pm 0,4\%$ [27]. Trong nghiên cứu số trẻ có độ tuổi thấp khá cao, nghiên cứu có số trẻ đàn trải từ >1 đến 15 tuổi là lứa tuổi mà chỉ số HbF và HbA₂ có sự dao động nhiều theo tuổi. Để tránh bỏ sót bệnh chúng tôi lấy chỉ số tầm soát khá thấp do đó có khoảng cách lớn giữa 2 tiêu chuẩn chẩn đoán này. Vì vậy

khi chẩn đoán bệnh β thalassemia, đặc biệt là chẩn đoán thể nhẹ, tiềm ẩn, việc sử dụng điện di Hb đơn độc có thể dẫn đến sai lầm. Ngoài điện di Hb cần phải phối hợp nhiều yếu tố như lâm sàng, tiền sử gia đình mắc bệnh và tốt nhất nên làm sinh học phân tử để xác định

Kết quả này phù hợp với nhận định của một số tác giả là HbA₂ có thể tăng trong các trường hợp mang gen bệnh α thalassemia hoặc HbE. Như vậy tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 0,3%. Thấp hơn một cách có ý nghĩa so với các dân tộc khác như nghiên cứu của tác giả Bùi Văn Viên ở dân tộc Mường 20,6%, dân tộc Tày, Thái khoảng 10%. Điều này có thể do thật sự tỷ lệ mắc trong cộng đồng trẻ Êđê và M'ông rất thấp hoặc do có sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh giữa tiêu chuẩn điện di và tiêu chuẩn có đột biến trên xét nghiệm sinh học phân tử.

Theo một số thuyết về dịch tễ học bệnh thalassemia, bệnh thalassemia có thể có liên quan đến dịch tễ mắc sốt rét. Đắk Lắk là vùng dịch tễ sốt rét. Theo lý thuyết này, khả năng tỷ lệ mắc thalassemia có thể sẽ rất cao. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, kết quả tỷ lệ mắc bệnh trên trẻ em hai dân tộc sống lâu đời tại Tây Nguyên lại khá thấp. Như vậy có thể lý thuyết về mối liên hệ giữa sốt rét và bệnh thalassemia không đúng trên cộng đồng hai dân tộc này.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ mắc bệnh ở dân tộc Êđê và M'ông trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu của tác giả Dương Bá Trực từ năm 1989 là tỷ lệ mắc β thalassemia ở dân tộc Êđê là 1%. Như vậy để xác định mang gen bệnh hoặc mắc bệnh thalassemia trong điều kiện kỹ thuật hiện nay chúng ta nên sử dụng sinh học phân tử. Đặc biệt là trong những trường hợp lâm sàng không rõ ràng, những trường hợp chẩn đoán trước sinh, những trường hợp cần tư vấn hôn nhân di truyền.

Bảng 4.47. Tỷ lệ mang gen β thalassemia ở các vùng trên thế giới

Châu lục và vùng lãnh thổ	Tỷ lệ β thalassemia
Châu Âu	0,1-15%
Vùng Địa Trung Hải	1,5-6%
Nam Á	0,4-6,8%
Vùng châu Á Thái Bình Dương	0,4-6,8%
Châu Mỹ	0,4-1,3%

Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia theo nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của Liên đoàn Thalassemia Quốc tế về thalassemia về tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia ở các châu lục và vùng lãnh thổ trên thế giới. Theo đó tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia ở khu vực Nam Á là từ 0,4-6,8%. Các quốc gia mang gen bệnh thay đổi tùy theo từng quốc gia, từng dân tộc, từng vùng miền, từng địa phương. Cũng theo tổ chức này, tại khu vực Đông Nam Á và Trung Quốc, tỷ lệ bệnh β thalassemia khác nhau rất nhiều với tần số thấp 1% trong một số vùng nhưng tần số cao đến 30% ở một số vùng khác, đặc biệt là nơi HbE chiếm tỷ lệ cao.

Tỷ lệ mắc β thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông khá thấp, thấp hơn nhiều so với nhận định của một số tác giả về tỷ lệ mắc β thalassemia ở Tây Nguyên. Việc chẩn đoán bệnh bằng điện di Hb trên máy sắc ký lỏng cao áp có nhiều sự khác biệt. Việc chẩn đoán thalassemia nên phối hợp lâm sàng, điện di Hb và tốt nhất là nên xét nghiệm sinh học phân tử. Kết quả của sinh học phân tử không những chẩn đoán xác định mắc bệnh mà còn xác định kiểu đột biến từ đó có thể tiên lượng độ nặng và diễn tiến bệnh.

Như vậy, với tỷ lệ mắc bệnh không cao chỉ 0,3% ở đồng bào dân tộc Êđê và M'ông việc quản lý bệnh này có thể áp dụng theo quản lý theo từng gia đình mắc bệnh theo cây phả hệ. Có thể bắt đầu từ xác định người bệnh, xét nghiệm họ hàng và đưa xác định những người mắc bệnh theo cây phả hệ, giáo dục, tư vấn hôn nhân di truyền những đối tượng này.

MCH cùng với MCV là hai chỉ số hồng cầu có giá trị trong chẩn đoán bệnh thalassemia. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng chưa đề cập đến MCH trong tầm soát bệnh β thalassemia. Chúng tôi lấy MCV làm chỉ số tầm soát thứ nhất đơn độc nhằm mục đích tránh bỏ sót bệnh. Trong nghiên cứu này chúng tôi dùng $MCV < 80fL$ làm chỉ số tầm soát. Những trường hợp có $MCV < 80fL$ sẽ làm điện di Hb. Chỉ số MCV còn bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm nhiễm và thiếu máu thiếu sắt. Trong nghiên cứu này chúng tôi không tầm soát để loại trừ hai nguyên nhân này. Về lý thuyết, việc sử dụng $MCV < 80fL$ làm chỉ số tầm soát có thể bỏ sót một vài trường hợp, đặc biệt là những trẻ nhỏ, thể ẩn hoặc một số trường hợp HbE. Tuy nhiên số trường hợp này là rất thấp và không làm ảnh hưởng nhiều đến kết quả nghiên cứu trong cộng đồng. Đây cũng là hạn chế của nghiên cứu.

4.2.2. Tỷ lệ mắc bệnh HbE

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc HbE ở trẻ em dân tộc Êđê là 27,7%, tỷ lệ mắc HbE ở trẻ em dân tộc M'ông là 26,4 %. Tỷ lệ mắc bệnh chung ở cả hai dân tộc là 27,1%. Tỷ lệ này khá cao so với các dân tộc khác trong nước theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Công Khanh và CS (1985) tỷ lệ mắc HbE của dân tộc Kinh chỉ chiếm 1,49%. Một số dân tộc có tỷ lệ β thalassemia cao như Mường, Tày, Nùng, tỷ lệ mắc HbE cũng lần lượt là 12,3; 1,0; 7,1%. Thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [11].

Tỷ lệ mắc HbE trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới tỷ lệ mang gen HbE Đông Bắc Thái Lan đến 43%, ở Cam Pu Chia là 32,4% Miama là 16,6%. Với kết quả có tỷ lệ rất cao bệnh HbE ở đồng bào dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk, chúng ta cần có ngay các biện pháp phòng bệnh kịp thời. Sàng lọc bệnh tư vấn di truyền nhằm hạn chế các trường hợp đồng hợp tử, bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, gây ảnh hưởng đến sức khỏe chất lượng cuộc sống của thế hệ tương lai.

Bảng 4.48. Tỷ lệ mang gen bệnh HbE ở Việt Nam [8],[14],[19]

Nghiên cứu	Dân tộc	Số nghiên cứu	Tỷ lệ mắc bệnh HbE%
Nguyễn Công Khanh và CS 1985	Kinh	401	1,49
Nguyễn Công Khanh và CS 1987	Tày	199	1,0
Bùi Văn Viên	Mường	266	12,03
Nguyễn Công Khanh và CS 1987	Nùng	42	7,1
Đ,T,M Cẩm và CS 2000	Thái	236	20,3
Bạch Quốc Tuyên và CS 1985	Pako	228	6,14
Nguyễn Đắc Lai và CS 1985	Vân kiều	78	23,0
Chúng tôi	Êđê	588	27,7
	M'ông	561	26,4

Theo một số tác giả, thể bệnh HbE phối hợp với β thalassemia bệnh nhân sẽ có bệnh cảnh lâm sàng nặng nề nhu cầu truyền máu nhiều lần, quá tải sắt ở gan, tim, suy giảm chức năng nội tiết, chậm phát triển về tinh thần, vận động. Ở trẻ ở thể đồng hợp tử hoặc dị hợp tử HbE mà không phối hợp β thalassemia

bệnh cảnh lâm sàng có thể nhẹ hơn nhiều so với β thalassemia, ít khi có chỉ định truyền máu nhiều lần tuy nhiên ở những trẻ này vẫn có biểu hiện chậm phát triển ở mức độ vừa phải, thiếu máu nhẹ, ảnh hưởng đến phát triển thể lực và tinh thần.

Tỷ lệ mang gen bệnh HbE trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao. Nhưng vì tỷ lệ mang gen β thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi rất thấp nên tỷ lệ mang gen bệnh phối hợp β thalassemia/HbE trong nghiên cứu của chúng tôi cũng rất thấp chỉ có 1/1149 trường hợp. Tuy chiếm tỷ lệ thấp nhưng tỷ lệ bệnh β thalassemia/HbE có ý nghĩa lâm sàng, vì những trẻ mắc thể bệnh này thường có biểu hiện lâm sàng nặng nề. Đây là thể bệnh thường gặp ở Đông Nam Á đặc biệt là ở Thái Lan, Lào và Cam Pu Chia [77]. Ở Trung Quốc khoảng 4% mắc thể phối hợp này [77].

Tỷ lệ mắc HbE giữa nam và nữ ở cả hai dân tộc, ở trẻ Êđê, M'ông khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê ở mức $p > 0,05$, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Công Khanh nghiên cứu về tỷ lệ mắc gen bệnh thalassemia ở các dân tộc phía Bắc và các nghiên cứu Ấn độ về bệnh HbE [53]. Sở dĩ có kết quả như vậy là do gen bệnh β thalassemia nằm trên nhiễm sắc thể 11 không liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính.

Trong nghiên cứu này chúng tôi lấy $MCV < 80fL$ làm chỉ số tầm soát bệnh β thalassemia và HbE. Chỉ số cặn $MCV < 80fL$ thường có độ đặc hiệu cao đối với chẩn đoán β thalassemia. Tuy nhiên, đối với riêng HbE việc lấy chỉ số tầm soát $MCV < 80fL$ có thể bỏ sót một số trường hợp mắc dị hợp tử HbE. Để tầm soát riêng bệnh HbE, một số tác giả đề nghị sử dụng sức bền thẩm thấu hồng cầu hoặc DCIP để tránh bỏ sót bệnh.

Cũng trong nghiên cứu này khi nghiên cứu trên trẻ sơ sinh mới đẻ tỷ lệ mang gen bệnh là 34,4% (37,7% ở trẻ Êđê và 33,0% ở trẻ M'ông) cao hơn

một cách không có ý nghĩa thống kê đối với trẻ lớn là 27,7% ở trẻ Êđê và 26,4% ở trẻ M'ông.

4.2.3. Các đột biến β thalassemia thường gặp ở trẻ Êđê và M'ông

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 trường hợp trên 1149 trường hợp được khảo sát có đột biến gây β thalassemia. Trong đó 2 trường hợp là người Êđê và 1 đột biến là người M'ông. Trong hai trường hợp đột biến trên người Êđê 1 là đột biến cd71/72 và đột biến cd41/42.

Đột biến codon 41/42

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp ở trẻ Êđê. Đây là đột biến lệch khung. Đột biến này làm mất 4 A-xít Nu tại vị trí 41,42 là –CTTT. Làm lệch khung dịch mã từ đoạn này về sau. Đột biến này gây β^0 thalassemia và là đột biến thường gặp nhất ở người Đông Nam Á và Trung Quốc [57],[43] tuy nhiên lại ít phổ biến ở Ấn Độ [59]. Theo một số tác giả, những trẻ mang đồng hợp tử đột biến này hoặc phối hợp với bệnh HbE thường có lâm sàng nặng nề, thiếu máu có chỉ định truyền máu sớm, thường có gan lách to và chậm phát triển tinh thần vận động. Những trẻ mang dị hợp tử đột biến này sẽ mắc bệnh β thalassemia thể trung gian.

Đột biến codon 71/72

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp trên trẻ Êđê. Đây là đột biến lệch khung. Đột biến này thêm 1 a-xít Nu +A vào vị trí 71 và 72 làm thay đổi a-xít Nu của 2 condon này do đó làm lệch khung dịch mã từ đó về sau và gây β^0 thalassemia. Đột biến này cũng thường gặp ở người Trung Quốc. Những trẻ mang đồng hợp tử đột biến này hoặc một đột biến này và đột biến HbE thường có bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, thường có chỉ định truyền máu sớm [69].

Đột biến tại codon 17

Đột biến này gặp trên người M'ông, là đột biến tại vị trí codon 17. Nu A→T làm thay đổi a-xít amin tại codon 17 gây β^0 thalassemia. Đây là đột biến thường gặp ở người Việt Nam và người Trung Quốc [69]. Đột biến này ở dạng đồng hợp tử hoặc phối hợp với bệnh HbE cũng gây bệnh cảnh lâm sàng nặng nề. Chỉ định truyền máu và thải sắt sớm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp các đột biến -28(A>G), IVS1-1(G>T), IVS1-5(G>C), IVS2-654(C>T) là những đột biến thường gặp ở người Việt Nam. Cùng với các đột biến cd71/72(+A), cd17(AAG-TAG), cd41/42(-TCTT) và cd26 (GAG>AAG) gây bệnh huyết sắc tố E là 8 đột biến gây ra 95% các trường hợp β thalassemia trên người Việt Nam [2],[3],[4],[67].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không gặp các đột biến codon 19 G>A (Hb Malay) là đột biến phổ biến gây β thalassemia ở người Malaysia (dân tộc Êđê có nguồn gốc từ một số đảo thuộc Malaysia) có thể là do số mẫu của chúng tôi khá nhỏ với tỷ lệ gặp đột biến chỉ có 0,3%.

Đột biến trên gen β thalassemia là khác nhau tùy theo từng quốc gia, từng dân tộc như tại Ấn Độ đột biến hay gặp là -619del gây β^0 thalassemia, ở Địa Trung Hải nơi có tỷ lệ mang gen bệnh cao, đột biến thường gặp là -101 C→T, IVS1-nt6 T→C, IVS1-nt110 G→A, IVS2-nt745 C→G, codon 39 C→T, tại Trung Quốc đột biến thường gặp là IVS2-nt654 C→T gây β^+ thalassemia, tại Malaysia đột biến gây β thalassemia thường gặp là codon 19 G>A (Hb Malay) [43],[47]. Việc phát hiện các đột biến trên gen β thalassemia không những khẳng định chẩn đoán bệnh mà còn có ý nghĩa tiên lượng bệnh, tiên lượng về diễn tiến lâm sàng và khả năng phải truyền máu, thải sắt hay ghép tủy sau đó [25].

4.2.4. Biểu hiện huyết học

4.2.4.1. Các chỉ số hồng cầu

Số lượng hồng cầu

Trung bình hồng cầu ở những trường hợp không mang gen β thalassemia là $4,9 \pm 0,5 M/\mu L$ hồng cầu trung bình của trường hợp mang đột biến $\beta/cd26$ gây dị hợp tử HbE là $5,1 \pm 0,4 M/\mu L$. Những trường hợp có đồng hợp tử đột biến $cd26/cd26$ gây bệnh lý đồng hợp tử HbE có HC trung bình là $5,1 \pm 1,1 M/\mu L$. Sự khác biệt về chỉ số HC giữa những trẻ mang đột biến tạo HbE và những trẻ không mang gen bệnh β thalassemia không có ý nghĩa thống kê.

Hemoglobin

Ở những bệnh nhân không mang gen bệnh thalassemia trong nghiên cứu ở cả hai nhóm trẻ em dân tộc Êđê là và M'ông là $11,7 \pm 1,4 g/dL$. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu tại Uruguay ở những trẻ không mang gen bệnh thalassemia Hb là $11,4 \pm 0,9 g/dL$ [40].

Ở những trẻ mang kiểu gen $cd26/cd26$ gây bệnh đồng hợp tử HbE, Hb trung bình là $9,6 \pm 2,5 g/dL$ thấp hơn một cách có ý nghĩa so với những đứa trẻ không mang gen bệnh β thalassemia. Điều này chứng tỏ có thể những trẻ mang đột biến đồng hợp tử HbE tuy không có triệu chứng lâm sàng nặng nề nhưng nhiều trường hợp có biểu hiện thiếu máu từ nhẹ đến trung bình và có lẽ sẽ có ảnh hưởng nhất định đến thể chất cũng như tinh thần.

Ở những trẻ mang đột biến $\beta/cd26$ gây bệnh HbE dị hợp tử có trung bình Hb là $10,6 \pm 1,1 g/dL$ thấp hơn so với nghiên cứu của Li YQ, Huang HP [62] là $12,2 \pm 1,9 g/dL$ và của Vichinsky E [90] $12,8 \pm 1,5 g/dL$. Sự khác biệt

này có thể do tỷ lệ thiếu máu trong cộng đồng trẻ Êđê và M'ông do các nguyên nhân khác có thể là thiếu máu thiếu sắt trong cộng đồng cao.

Thể tích trung bình hồng cầu

MCV ở những trẻ không mang gen bệnh β thalassemia trong nghiên cứu chỉ $72,1 \pm 8,1$ fL là khá thấp. Như vậy khả năng trong cộng đồng trẻ Êđê và M'ông có một nguyên nhân khác gây thiếu máu hồng cầu nhỏ ví dụ như thiếu máu thiếu sắt.

Kết quả của chúng tôi về chỉ số MCV ở những trẻ mang đột biến cd26/cd26 gây đồng hợp tử HbE là $58,9 \pm 4,9$ fL, phù hợp với các nghiên cứu ở Uruquay nhưng thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Hoàng Văn Ngọc tại Định Hóa Thái Nguyên là $74,3 \pm 11,2$ fL. Có một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa MCV của trẻ không mang gen β thalassemia và trẻ mang đột biến cd26/cd26 gây HbE đồng hợp tử ở mức $p < 0,05$. Theo một số tác giả MCV là chỉ số có giá trị trong việc tầm soát bệnh cao, các trẻ mang gen bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều có MCV thấp dưới 70fL.

Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu

Trung bình MCH của những trẻ không mang đột biến gen β thalassemia là $23,6 \pm 3,4$ g/dL thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Vichinsky E là $30 \pm 2,4$ g/dL [90]. Như vậy trong cộng đồng trẻ Êđê và M'ông khả năng có một nguyên nhân khác làm hồng cầu nhược sắc hơn so với các trẻ bình thường khác.

Độ rộng dải phân bố hồng cầu (RDW)

Độ rộng dải phân bố hồng cầu trong nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi là $21,6 \pm 9,4$ % ở trẻ mang đột biến gen gây đồng hợp tử HbE cao hơn có ý nghĩa so với trẻ không mang gen bệnh β thalassemia là $16,0 \pm 2,9$ %.

Như vậy hồng cầu của trẻ đồng hợp tử HbE kích thước to nhỏ không đều có thể do hồng cầu HbE là hồng cầu nhỏ nhược sắc và một số hồng cầu non có kích thước lớn được tăng sinh do tăng phản ứng tủy đối với tình trạng thiếu máu nhẹ.

4.2.4.2. Thành phần Hemoglobin

Trung bình HbA₁

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở những trẻ không mang đột biến gen β thalassemia là $89,2 \pm 21,1\%$, Ở những trẻ mang đột biến đồng hợp tử HbE là $9,8 \pm 22,9\%$ và dị hợp tử HbE là $68,5 \pm 28,6\%$.

Trung bình HbA₂

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở những trẻ không mang đột biến gen β thalassemia là $3,8 \pm 1,6\%$, ở những trẻ mang đột biến đồng hợp tử HbE là $2,9 \pm 1,9\%$ và dị hợp tử HbE là $3,3 \pm 2,8\%$.

Tăng HbA₂ là một trong những tiêu chuẩn điện di Hb để chẩn đoán bệnh β thalassemia. Tuy nhiên HbA₂ còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố. HbA₂ có thể giảm khi thiếu máu thiếu sắt và có thể tăng trong những trường hợp thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B12 hoặc thiếu máu thiếu a-xít folic [60], [82], [34]. Do đó việc sử dụng HbA₂ đơn độc trong chẩn đoán bệnh β thalassemia có thể dẫn đến những sai lầm nhất là trong cộng đồng những trẻ có tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt như trẻ em Êđê và M'ông.

Trung bình HbF

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở những trẻ không mang đột biến gen β thalassemia là $1,2 \pm 3,7\%$, ở những trẻ mang đột biến đồng hợp tử HbE là $2,9 \pm 5,8\%$ và dị hợp tử HbE là $1,5 \pm 6,5\%$.

Ở dân tộc M'ông nồng độ HbF trung bình ở những trường hợp mắc dị hợp tử HbE là $2,4 \pm 9,6\%$. Có chỉ số cao như vậy là trong những đứa trẻ này có 1 mẫu có HbF 38% mà không tìm được đột biến trên gen β ngay cả sau khi đã làm giải trình tự gen. Mẫu này chỉ ghi nhận đột biến trên codon 26 ở 1 nhiễm sắc thể gây dị hợp tử HbE mà thôi.

Thế mạnh của đề tài:

Nghiên cứu lấy mẫu theo phương pháp PPS trên một địa bàn rộng. Xác định tỷ lệ mang gen bệnh dựa trên tiêu chuẩn là tìm được đột biến trên gen, đây là tiêu chuẩn chẩn đoán có chính xác cao.

Hạn chế trong nghiên cứu này về tỷ lệ β thalassemia là:

Tỷ lệ phát hiện gen bệnh thalassemia không cao, tỷ lệ và số lượng mang mỗi kiểu gen trong đột biến gen β thalassemia còn thấp nhiều nên các chỉ số hồng cầu khác biệt ít có giá trị thống kê.

Đề tài chưa xem xét về tính chất di truyền trong gia đình.

Chỉ số tầm soát $MCV < 80\text{fL}$ có thể bỏ sót một vài trường hợp HbE.

Điểm mới của đề tài:

- Xác định tỷ lệ mang gen bệnh α và β trong cộng đồng dựa trên tiêu chuẩn sinh học phân tử.
- Tìm ra một số trường hợp mắc HbE phối hợp với α thalassemia. Đây là thể bệnh có khả năng có tỷ lệ mắc cao, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng ít được nghiên cứu ở trong và ngoài nước.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tỷ lệ mang gen và đột biến gen α thalassemia trên 195 trẻ sơ sinh và tỷ lệ mang gen và đột biến gen β thalassemia trên 1149 trẻ em từ 1-15 tuổi dân tộc Êđê và M'ông chúng tôi đưa ra kết luận sau:

1. Tỷ lệ mang gen α và đột biến gen α thalassemia

– Tỷ lệ mang gen bệnh ở hai dân tộc là 24,6%, Êđê là 31,6%, M'ông là 17,5%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang gen α thalassemia giữa hai dân tộc ở mức $p < 0,05$.

– Các kiểu đột biến gen gặp trên trẻ Êđê và M'ông là: $-\alpha^{3.7}$, $--\alpha^{SEA}$, và α^{CS} .

– Tỷ lệ các đột biến:

- Tỷ lệ mang đột biến $-\alpha^{3.7}$ hai dân tộc là 14,4%, Êđê là 18,4%, M'ông là 10,3%.
- Tỷ lệ mang đột biến $--\alpha^{SEA}$ ở hai dân tộc là 2,1%, Êđê là 4,1%, M'ông là 1,0%.
- Tỷ lệ mang đột biến α^{CS} ở hai dân tộc là 16,9%, Êđê là 21,4%, M'ông là 12,4%.
- Không gặp đột biến $-\alpha^{4.2}$, $--\alpha^{THAI}$, $--\alpha^{FIL}$ trong mẫu nghiên cứu

– Tỷ lệ các kiểu gen:

• Tồn thương 1 gen:

- $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$: 3,1%, Êđê: 3,1%, M'ông 3,7%
- $\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$: 2,6% Êđê 4,1%, M'ông là 1,0%.

- **Tồn thương 2 gen**
 - $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$: 2,6% Êđê 4,1%, M' nông 1,0%
 - $\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$: 1,0%. Êđê = M' nông 1,0%
 - $\alpha^{CS}\alpha/-\alpha^{3.7}$: 7,7%, Êđê 9,2%, M' nông 6,1%
 - $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$: 6,7% Êđê 8,2%, M' nông 5,1%
- **Tồn thương 3 gen**
 - $-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$: 1,0%, Êđê 2,0%, M' nông 0,0%
- Không gặp trường hợp nào tồn thương 4 gen.

2. Tỷ lệ mang gen bệnh β thalassemia

Ở dân tộc Êđê chỉ có 2 trường hợp có đột biến gây β thalassemia, tỷ lệ 0,3%.

Dân tộc M' nông chỉ có 1 trường hợp có đột biến gây β thalassemia tỷ lệ 0,2%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mang gen β thalassemia giữa hai dân tộc ở mức $p > 0,05$.

Các kiểu đột biến:

Đột biến trên trẻ em dân tộc Êđê: cd41/42 và đột biến cd71/72 chiếm tỷ lệ 0,17%. Không gặp các đột biến gây β thalassemia -28(A→G)IVS1-1, VS1-5, VS2-654, cd17 trên mẫu khảo sát.

Trên trẻ em dân tộc M' nông 1 trường hợp có đột biến là đột biến cd17 chiếm tỷ lệ 0,18%. Không gặp các đột biến gây β thalassemia -28(A→G)IVS1-1, VS1-5, VS2-654, cd41/42 và đột biến cd71/72 trên mẫu khảo sát.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu tỷ lệ mang gen và đột biến gen α thalassemia trên 195 trẻ sơ sinh và nghiên cứu tỷ lệ mang gen và đột biến gen β thalassemia trên 1149 trẻ em từ 1-15 tuổi dân tộc Êđê và M'ông chúng tôi đưa ra một số kiến nghị sau:

Đối với bệnh α thalassemia

1. Tỷ lệ mang gen α thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông khá cao. Nên sàng lọc sau sinh bằng sử dụng Hb Bart's máu cuống rốn. Phát hiện và quản lý người mang gen $--\alpha^{SEA}$. Từ đó kế hoạch tư vấn di truyền đối với thanh niên mang gen bệnh này hoặc sàng lọc trước sinh những thai phụ mang gen bệnh này.
2. Hb Bart's máu cuống rốn có thể có giá trị cao trong chẩn đoán người mang gen α thalassemia. Cần có nghiên cứu thêm về giá trị của Hb Bart's trong máu cuống rốn để có thể sử dụng Hb Bart's máu cuống rốn để sàng lọc bệnh α thalassemia ở cộng đồng.

Đối với bệnh β thalassemia

1. Ở trẻ dân tộc Êđê và M'ông cần chú ý đến bệnh HbE trong chẩn đoán những trường hợp thiếu máu vừa và nhẹ vì tỷ lệ mang gen bệnh cao.
2. Tỷ lệ mang gen β thalassemia ở dân tộc Êđê và M'ông thấp, nhưng những trường hợp mắc bệnh thường mang những gen gây triệu chứng lâm sàng nặng. Cách quản lý bệnh β thalassemia ở dân tộc Êđê và M'ông có thể theo phương pháp lập kế hoạch quản lý phả hệ người mang gen β thalassemia tránh xảy ra trường hợp mắc bệnh nặng.

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

Từ những kết quả nghiên cứu về tỷ lệ mang gen và đột biến gen α thalassemia và tỷ lệ mang gen và đột biến gen β thalassemia trên trẻ em từ 1-15 tuổi dân tộc Êđê và M'ông chúng tôi đưa ra hướng nghiên cứu tiếp theo như sau:

Nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của người mang gen α thalassemia phối hợp với HbE.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN

1. Trần Thị Thúy Minh, Bùi Quốc Thắng (2014), “Tỷ lệ mắc bệnh β thalassemia ở trẻ em dân tộc M'ông tỉnh Đắk Lắk”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 18, phụ bản số 3, tr. 329-334.
2. Trần Thị Thúy Minh, Nguyễn Thị Tiến (2015), “Tỷ lệ mắc bệnh β thalassemia ở trẻ em dân tộc Ê đê tỉnh Đắk Lắk”, *Tạp chí Nhi khoa*, tập 8 số 1, tr. 34-38.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trịnh Văn Bảo, Trần Thị Thanh Hương (2010), "Bệnh hemoglobin và rối loạn các yếu tố đông máu", *Di truyền y học*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 90-104.
2. Trần Văn Bé và CS (1993), "Bệnh beta thalassemia điều trị tại trung tâm Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 174 (8) tr. 31-34.
3. Trần Văn Bé, Trần Minh Hiếu (2003), "Phát hiện 8 đột biến gây bệnh beta thalassemia ở Đông Nam Á bằng phương pháp ASO", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 2, tr. 1-5.
4. Lê Thị Hảo (2001), *Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật di truyền phân tử phát hiện đột biến gen beta thalassemia tại Việt Nam*, Báo cáo khoa học, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
5. Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013), *Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
6. Nguyễn Công Khanh (1993), "Tần số bệnh Hemoglobin ở Việt Nam", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 174(8), tr. 11-16.
7. Nguyễn Công Khanh (2004), "Hemoglobin bình thường và phân loại hemoglobin", *Huyết học lâm sàng Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 124-132.
8. Nguyễn Công Khanh (2004), "Thalassemia", *Huyết học lâm sàng Nhi khoa*, nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 132-146.

9. Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục, Đỗ Minh Cẩm và cộng sự (1985), "Tần số bệnh beta thalassemia và huyết sắc tố E tại Liên Hà, Đông Anh Hà Nội", *Y học Việt Nam*, tập 2, tr. 25-30.
10. Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục, Trương Thúy Vinh (1993), "Bước đầu nghiên cứu tần số alpha thalassemia qua phân tích máu cuống rốn", *Y học Việt Nam*, tập 174(8), tr. 17-22.
11. Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục (1993), "Beta - Thalassemia và huyết sắc tố E gặp tại viện Bảo vệ sức khỏe trẻ em", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 174(8), tr. 23 -30.
12. Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục, Lý Tuyết Minh, Lương Công Sự, (1987), "Sự lưu hành bệnh huyết sắc tố ở một số người dân tộc miền Bắc", *Y học Việt Nam*, tập 4, tr. 9-15.
13. Liên Đoàn Thalassemia Quốc Tế (2008), "Cơ sở di truyền và sinh lý bệnh", *Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh thalassemia*, Nhà xuất bản Y học, tập 2, tr. 14-19.
14. Nguyễn Đắc Lai, Lê Thị Sửu, Thái Quý, Bạch Quốc Tuyên (1985), "Bước đầu tìm hiểu sự lưu hành bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người miền bắc và miền trung Việt nam", *Y học Việt Nam*, tập 4, tr. 16-24.
15. Lâm Thị Mỹ (2004), "Thiếu máu huyết tán", *Nhi Khoa*, Nhà xuất bản y học, thành phố Hồ Chí Minh, tr.181-188.
16. Hoàng Văn Ngọc (2007), *Nghiên cứu thực trạng bệnh β -Thalassemia và một số yếu tố liên quan ở trẻ em dân tộc Tày và Dao tại huyện Định Hóa-tỉnh Thái Nguyên*, Luận văn thạc sỹ y khoa, Đại học Y Hà Nội.
17. Dương Bá Trục (1996), *Đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh hemoglobin H ở trẻ em Việt Nam bước đầu tìm hiểu tần suất α Thalassemia ở Hà Nội*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

18. Dương Bá Trục, Đặng Bá Kiệt, Nguyễn Công Khanh, (1989), "Tình hình bệnh huyết sắc tố ở trẻ em Ê đê", *Kỷ yếu công trình Nhi Khoa*, Nhà xuất bản Ngoại Văn, tr. 262-265.
19. Vũ Thị Bích Vân (2001), *Nghiên cứu thực trạng mang bệnh β thalassemia ở trẻ em dân tộc Nùng và Mông tại xã Tân Long Đông Hồ Thái Nguyên*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Thái Nguyên.
20. Bùi Văn Viên (1999), *Một số đặc điểm lâm sàng, huyết học bệnh Hemoglobin E và tần suất người mang gen Hemoglobin E ở dân tộc Mường Miền Bắc*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

TIẾNG ANH

21. Ahmad R, Saleem M, Aloysious NS, Yelumalai P, Mohamed N, Hassan S (2013), "Distribution of alpha thalassaemia gene variants in diverse ethnic populations in malaysia: data from the institute for medical research", *Int J Mol Sci*, 14(9), pp. 18599-18614.
22. Akhavan-Niaki H, Youssefi Kamangari R, Banihashemi A, Kholghi Oskooei V, Azizi M, Tamaddoni A, et al. (2012), "Hematologic features of alpha thalassemia carriers", *Int J Mol Cell Med*, 1(3), pp. 162-167.
23. Allen A, Fisher C, Premawardhena A, Peto T, Allen S, Arambepola M, et al. (2010), "Adaptation to anemia in hemoglobin E-ss thalassemia", *Blood*, 116(24), pp. 5368-5370.
24. Antonio Cao, Renzo Galanello (2010), "Beta-thalassemia", *Genetics in Medicine*, 12 pp. 61-76.
25. Atanasovska B, Bozhinovski G, Chakalova L, Kocheva S, Karanfilski O, Plaseska-Karanfiska D (2012), "Molecular Diagnostics of beta-Thalassemia", *Balkan J Med Genet*, 15(Suppl), pp. 61-65.

26. Bernadette Modella, Matthew Darlisona (2008), "Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators", *Public health reviews*, Bulletin of the World Health Organization, pp. 480-487.
27. Borgna-Pignatti C, Galanello R (2009), "Thalasseмии and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis", *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lippincott Williams and Wilkins; 11 th ed. Philadelphia, pp.1093.
28. Bowman J.E, Paul E Carson, Henry Frischer (1971), "Hemoglobin and red cell enzyme variation in some populations of Republic of Việt Nam with comments on the Malaria hypothesis", *Amer.I. of Fical Anthropology*, 34, pp. 313-324.
29. Cao A, Galanello R (2010), "Beta-thalassemia", *Genet Med*, 12(2), pp. 61-76.
30. Charoenkwan. P Sirichotiyakul. S, Chanprapaph, P, Tongprasert. F, Taweephol, R, Sae-Tung. R, T Sanguansermisri (2006), "Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin constant spring", *J. Pediatr. Hematol. Oncol*, 28, pp. 827-830.
31. Chui D.H (2005), "Alpha-thalassaemia and population health in Southeast Asia", *Ann. Hum. Biol*, 32, pp. 123-130.
32. Cunningham M.J (2010), "Update on thalassemia: clinical care and complications", *Hematol Oncol Clin North Am*, 24(1), pp. 215-227.
33. Da Fonseca S.F (2014), "National neonatal screening program for hemoglobinopathies: how far have we advanced?", *Rev Bras Hematol Hemoter*, 36(4), pp. 243-244.

34. Denic S, Agarwal MM, Al Dabbagh B, El Essa A, Takala M, Showqi S, et al (2013), "Hemoglobin A2 Lowered by Iron Deficiency and alpha -Thalassemia: Should Screening Recommendation for beta -Thalassemia Change?", *ISRN Hematol*, 2013, pp. 858294.
35. Donnall E. Thomas, Karl G, Blume, Stephen J, Forman Frederick, R Appelbaum (2004), "Thomas' hematopoietic cell transplantation", *BlackWell*, pp. 1415-1416.
36. Faa V, M. Masala, A. Cao, M.C. Rosatelli (2010), "Alpha globin gene duplications in beta thalassemia patients with intact beta globin gene", *Blood Cells Mol Dis*, 44(3), pp. 156-158.
37. Fernandez RM, Pecina A, Lozano-Arana MD, Garcia-Lozano JC, Borrego S, Antinolo G (2013), "Novel one-step multiplex PCR-based method for HLA typing and preimplantational genetic diagnosis of beta-Thalassemia", *Biomed Res Int*, pp. 585106.
38. Fettah A, Bayram C, Yarali N, Isik P, Kara A, Culha V, et al (2013), "Beta-globin Gene Mutations in Turkish Children with Beta-Thalassemia: Results from a Single Center Study", *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 5(1), pp. e2013055.
39. Filon D, Oppenheim A, Rechmilewitz EA, Kot R, Ba Truc D (2000), "Molecular analysis of beta thalassemia in Vietnam", *Hemoglobin*, 24, pp. 99-104.
40. Fucharoen S, Winichagoon P (1997), "Hemoglobinopathies in Southeast Asia: molecular biology and clinical medicine", *Hemoglobin*, pp. 21.

41. Fucharoen S, Viprakasit V (2009), "Hb H disease: clinical course and disease modifiers", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 26-34.
42. Fucharoen S, Winichagoon P (2011), "Haemoglobinopathies in southeast Asia", *Indian J Med Res*, 134, pp. 498-506.
43. Galanello R, Origa R (2010), "Beta-thalassemia", *Orphanet J Rare Dis*, 5, pp. 11.
44. Hanafi S, Hassan R, Bahar R, Abdullah WZ, Johan MF, Rashid ND, et al (2014), "Multiplex amplification refractory mutation system (MARMS) for the detection of beta-globin gene mutations among the transfusion-dependent beta-thalassemia Malay patients in Kelantan, Northeast of Peninsular Malaysia", *Am J Blood Res*, 4(1), pp. 33-40.
45. Hao LT, Pissard S, Van PH, Lacobe C, Hanh TD, Goossens M, Kiet TD, (2001), "Molecular analysis of beta thalassemia in South Viet Nam", *Hemoglobin*, 25, pp. 305-309.
46. Hartevelde C.L, Higgs D.R (2010), "Alpha-thalassaemia", *Orphanet J Rare Dis*, 5, pp. 13.
47. Hassan S, Ahmad R, Zakaria Z, Zulkafli Z, Abdullah WZ (2013), "Detection of beta-globin Gene Mutations Among beta-thalassaemia Carriers and Patients in Malaysia: Application of Multiplex Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction", *Malays J Med Sci*, 20(1), pp. 13-20.
48. Hatin WI, Nur-Shafawati AR, Zahri MK, Xu S, Jin L, Tan SG, et al (2011), "Population genetic structure of peninsular Malaysia Malay sub-ethnic groups", *PLoS One*, 6(4), pp. e18312.

49. Ho PJ, Hall GW, Luo LY, Weatherall DJ, Thein SL (1998), "Beta-thalassaemia intermedia: is it possible consistently to predict phenotype from genotype?", *Br J Haematol*, 100(1), pp. 70-78.
50. Hoffman (2005), "Basic Principles and Practice", *Hematology*, Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.
51. Jain D, Marwaha N, Das R, Mohanty D, Choudhary R, Agarwal S, Ghosh M, Ross C, Ghosh K, Colah R, Manglani M, Choudhry VP, Verma I, Madan N, Saxena R, (2014) "Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies" *Indian J Hum Genet*; (2):101-19.
52. Imran-ud-din Khattak, Sania Tanwwer Khattak, Jehanzeb Khan (2006), "Heterozygous beta thalassemia in patients of children with beta thalassemia major", *Gomal Journal of Medical Sciences*, 4(2).
53. Jain BB, Roy RN, Ghosh S, Ghosh T, Banerjee U, Bhattacharya SK (2012), "Screening for thalassemia and other hemoglobinopathies in a tertiary care hospital of West Bengal: implications for population screening", *Indian J Public Health*, 56(4), pp. 297-300.
54. John Old, Joanne Traeger-Synodinos, Renzo Galanello, Mary Petrou, Michael Angastiniotis (2005), *Prevention of thalassemias and other haemoglobin disorders* (Vol. II), Thalassemia International federation.
55. Jones C.M, Charache S, Hathaway P.J (1979), "The effect of hemoglobin F-Chesapeake (alpha 2 92 Arg. leads to Leu gamma 2) on fetal oxygen affinity and erythropoiesis", *Pediatr. Res*, 13, pp. 851-853.

56. Kanavakis K Wainscoat JS, Wood WG, et al (1982), "The interaction of alpha thalassemia with beta thalassemia", *Br J Haematol*, 52, pp. 465-473.
57. Kazazian HH, Orkin SH, Antonarakis SE, et al. (1984), "Molecular characterization of seven beta-thalassemia mutations in Asian Indians", *EMBO J*, 3, pp. 593-596.
58. Ko TM, Hwa HL, Liu CW, Li SF, Chu JY, Cheung YP (1999), "Prevalence study and molecular characterization of alpha-thalassemia in Filipinos", *Ann Hematol*, 78(8), pp. 355-357.
59. Kumar R, Singh K, Panigrahi I, Agarwal S (2013), "Genetic Heterogeneity of Beta Globin Mutations among Asian-Indians and Importance in Genetic Counselling and Diagnosis", *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 5(1), pp. e2013003.
60. Kutlar F (2007), "Diagnostic approach to hemoglobinopathies", *Hemoglobin*, 31(2), pp. 243-250.
61. Laig M, Pape M, Hundrieser J, Flatz G, Sanguansermsri T, Das B.M, Deka R, Yongvanit P, Mularlee N (1990), "The distribution of the Hb constant spring gene in Southeast Asian populations", *Hum. Genet*, 84, pp. 188-190.
62. Li YQ, Huang HP, Qin GF, Yang WH, Lao ZC (2012), "Phenotype and genotype analysis of hemoglobin E", *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 33(10), pp. 861-864.
63. Lin M, Zhong TY, Chen YG, Wang JZ, Wu JR, Lin F (2014), "Molecular epidemiological characterization and health burden of thalassemia in Jiangxi Province, P.R. China", *PLoS One*, 9(7), pp. e101505.

64. Lin TM, Eng HL, Kuo PL, Wu HL (1992), "Neonatal screening for alpha-thalassemia in southern Taiwan", *J Formos Med Assoc*, 91(12), pp. 1213-1215.
65. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al (1990), "Bone marrow transplantation in patients with thalassemia", *N Engl J Med*, 322(7), pp. 417-421.
66. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. (2013), "Frequency and spectrum of hemoglobinopathy mutations in a Uruguayan pediatric population", *Genet Mol Biol*, 36(3), pp. 316-322.
67. M.L. Saovaros Svasti, Tran Minh Hieu, Thongperm Munkongdee, Pranee Winichagoon, Tran Van Be, Tran Van Binh, Suthat Fucharoen, (2002), "Molecular analysis of β -thalassemia in South Vietnam", *American Journal of Hematology*, 71, pp. 85-88.
68. Martin H. Steinberg, Douglas R. Higgs, Bernard G. Forget, David J. Weatherall (2009), *Disorders Of Hemoglobin*, 119.
69. Melody J. Cunningham, Vijay G. Sankaran, David G. Nathan, Stuart H. Orkin (2009), "The Thalassemias", *Nathan and Oski's hematology of infancy and Childhood*, 7th edition Philadelphia, Saunders, 1015-1590
70. Modell B, Darlison M (2008), "Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators", *Bull World Health Organ*, 86(6), pp. 480-487.
71. Muncie H.L, Campbell J (2009), "Alpha and beta thalassemia", *Am Fam Physician*, 80(4), pp. 339-344.

72. Munkongdee T, Pichanun D, Butthep P, Klamchuen S, Chalernpolprapa V, Winichagoon P, et al. (2011), "Quantitative analysis of Hb Bart's in cord blood by capillary electrophoresis system", *Ann Hematol*, 90(7), pp. 741-746.
73. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA (2013), "Non-transfusion-dependent thalassemias", *Haematologica*, 98(6), pp. 833-844.
74. Ne W, Harano K, Harano T, Kyaw S, Aye Aye M, Khin Thander A, et al. (2008), "Hb Constant Spring [alpha 142, Term-->Gln (TAA>CAA in alpha2)] in the alpha-thalassemia of anemic patients in Myanmar", *Hemoglobin*, 32(5), pp. 454-461.
75. Newton C.R, Graham A, Heptinstall L.E, Powell S.J, Summers C, Kalsheker N, Smith J.C, Markham A.F (1989), "Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS)", *Nucleic Acids Res*, 17(7), pp. 2503-2516.
76. Nienhuis A.W. (2008), "Development of gene therapy for blood disorders", *Blood*, 111(9), pp. 4431-4444.
77. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. (2011), "Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder", *Indian J Med Res*, 134, pp. 522-531.
78. Origa R, Moi P, Galanello R, Cao A (1993), *Alpha-Thalassemia*. GeneReviews, University of Washington, Seattle
79. Quirolo K, Vichinsky E (2004), "Thalassaemia Syndrome", *Nelson Textbook of Pediatric*, Saunders, 17th Edition, Volume 2, pp. 1630-1634.

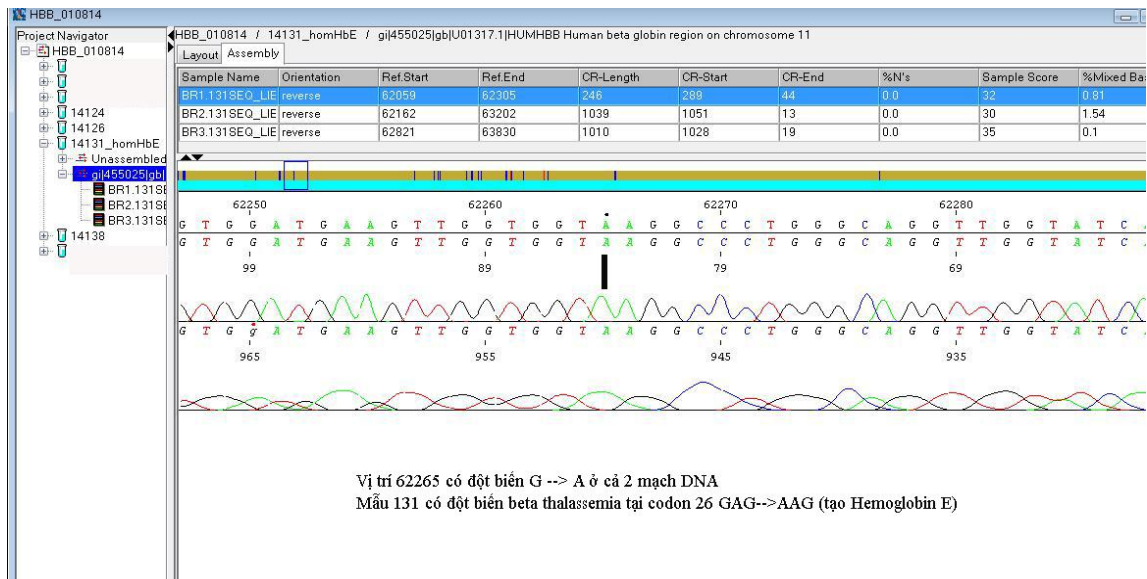
80. Raja J.V, Rachchh M.A, Gokani R.H (2012), "Recent advances in gene therapy for thalassemia", *J Pharm Bioallied Sci*, 4(3), pp. 194-201.
81. Roger E Stevenson (2010), *Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome*, GeneReviews, University of Washington, Seattle
82. Sachdev R, Dam A.R, Tyagi G (2010), "Detection of Hb variants and hemoglobinopathies in Indian population using HPLC: report of 2600 cases", *Indian J Pathol Microbiol*, 53(1), pp. 57-62.
83. Samer A Bleibel (2009), "Hematology, Red Blood Cells and Disorders-Alpha Thalassemia", *eMedicine Specialties*.
84. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, et al (1997), "The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells", *Blood*, 89(5), pp. 1762-1769.
85. Singer S.T. (2009), "Variable clinical phenotypes of alpha-thalassemia syndromes", *ScientificWorldJournal*, 9, pp. 615-625.
86. Steensma D.P, Gibbons R.J, Higgs D.R (2005), "Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies", *Blood*, 105(2), pp. 443-452.
87. Styles L.A, Foote D.H, Kleman K.M, et al, (1997), "Hemoglobin H-Constant Spring Disease: an under recognized, severe form of alpha-thalassemia", *Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol*, 4, pp. 69-74.
88. Suthat Fucharoen, Pranee Winichagoon (2007), "Prevention and control of thalassemia in Asia", *Asian Biomedicine*, 1(1).
89. Vichinsky E (2010), "Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy", *Ann N Y Acad Sci*, 1202, pp. 180-187.

90. Vichinsky E (2007), "Hemoglobin e syndromes", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 79-83.
91. Viprakasit V, Veerakul G, Sanpakit K, Pongtanakul B, Chinchang W, Tanphaichitr V.S (2004), "Acute haemolytic crisis in a Thai patient with homozygous haemoglobin Constant Spring (Hb CS/CS): a case report", *Ann. Trop. Paediatr*, 24, pp. 323-328.
92. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Pung-Amritt P, Petrarat S, Suwantol L, Fisher C, et al (2002), "Clinical phenotypes and molecular characterization of Hb H-Pakse disease", *Haematologica*, 87(2), pp. 117-125.
93. Yaish Hassan M (2010), "Thalassemia", *Medscape Reference*.
94. Yang Z, Chaffin CH, Easley PL, Thigpen B, Reddy VV (2009) Prevalence of elevated hemoglobin A2 measured by the Capillary system, *Am J Clin Pathol*, 131(1):42-8
95. Zhang JZ, Cai SP, He X, Lin HX (1988), "Molecular basis of α -thalassemia in South China. Strategy for DNA analysis", *Hum Genet*, 78, pp. 37-40.

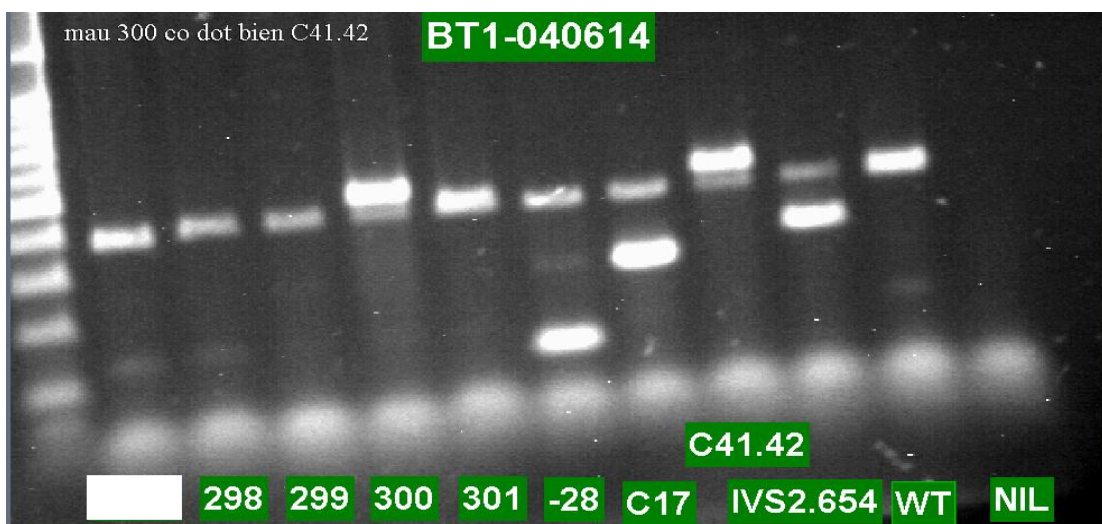
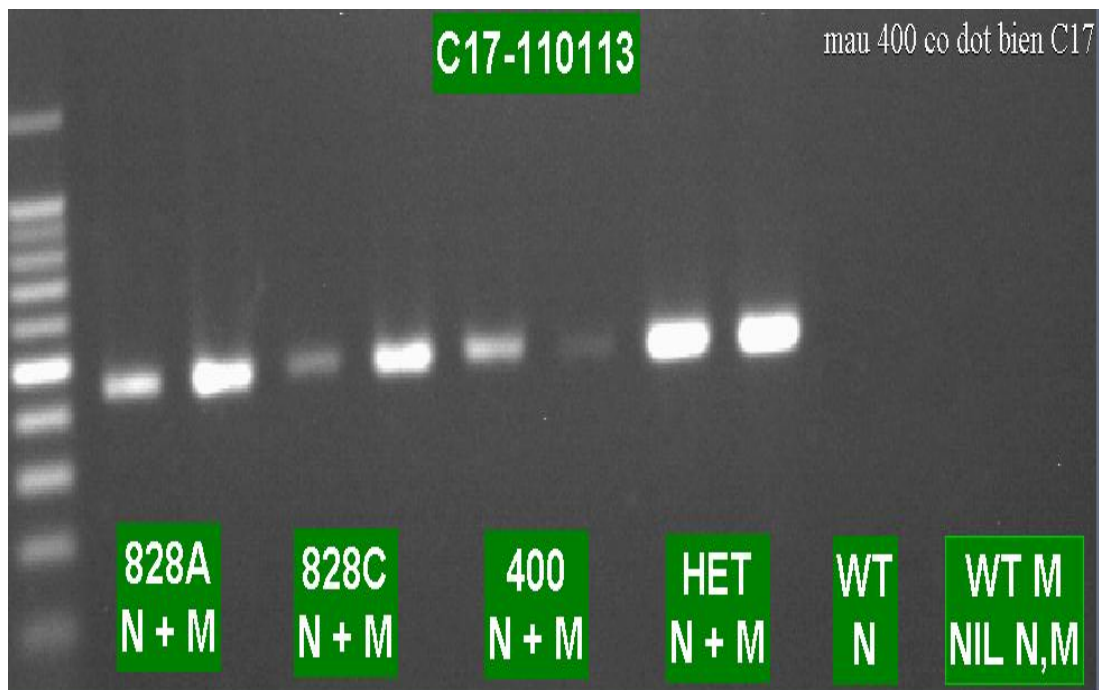
PHỤ LỤC

Phụ lục 1

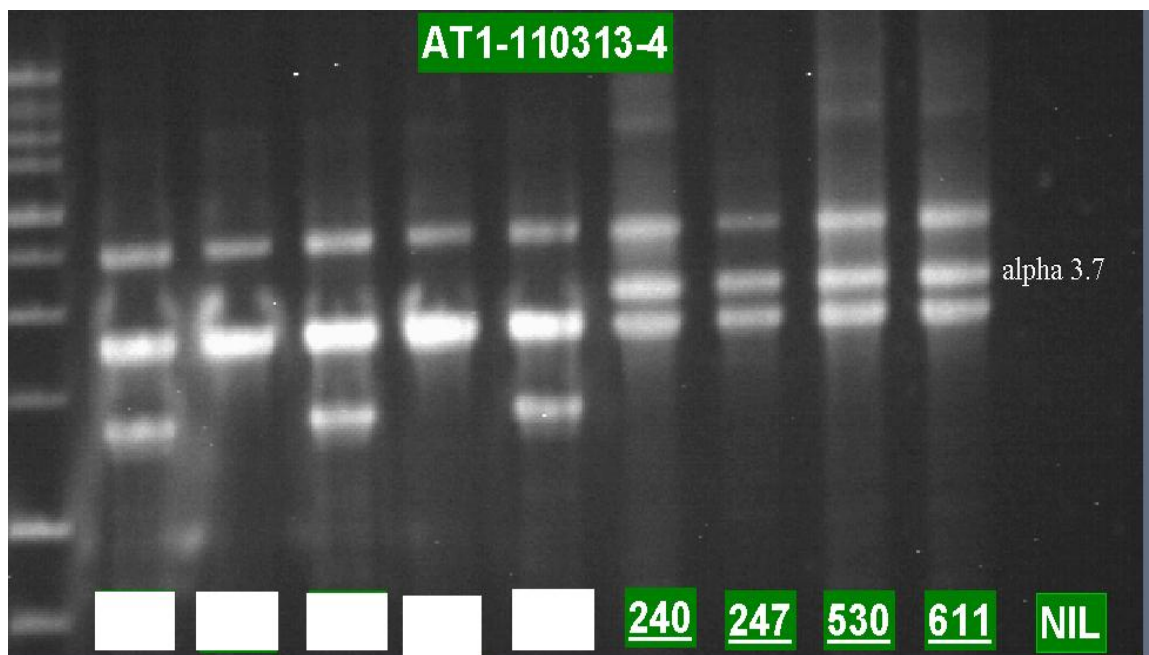
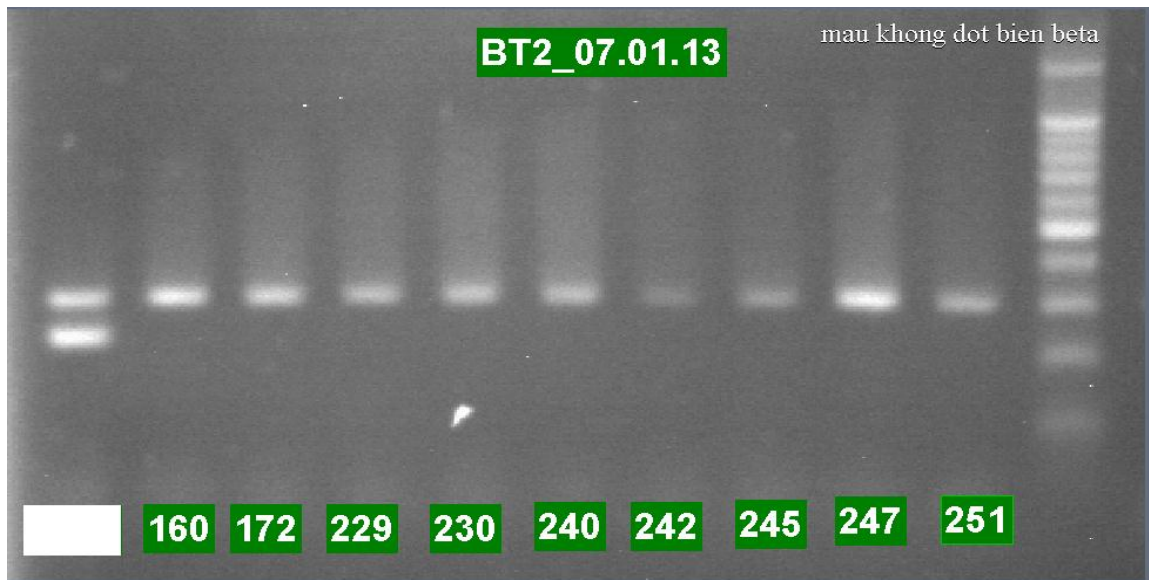
MỘT VÀI HÌNH ẢNH SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG NGHIÊN CỨU



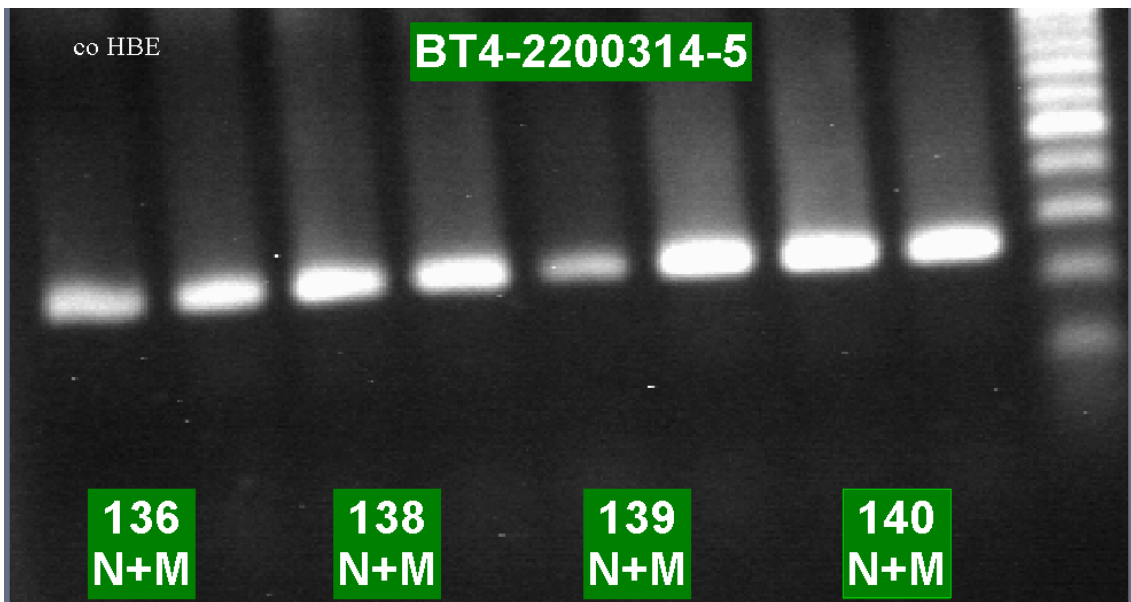
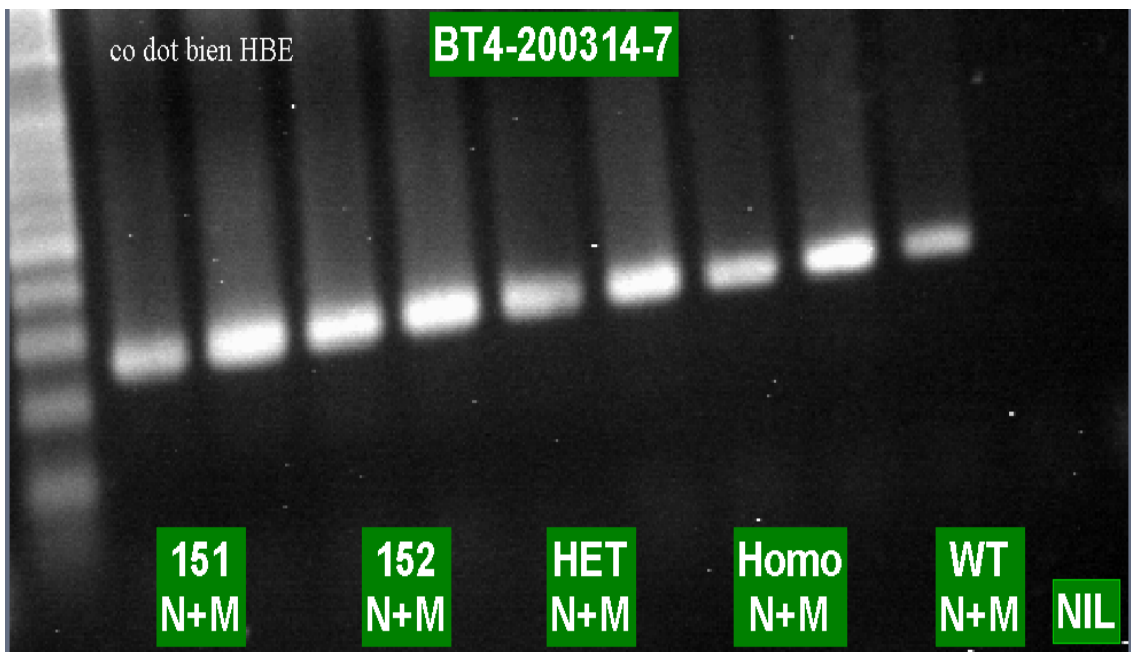
Hình ảnh giải trình tự gen trong nghiên cứu



Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến β thalassemia bằng phương pháp multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR



**Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến β thalassemia
bằng phương pháp multiplex ARMS-PCR và ARMS-PCR**

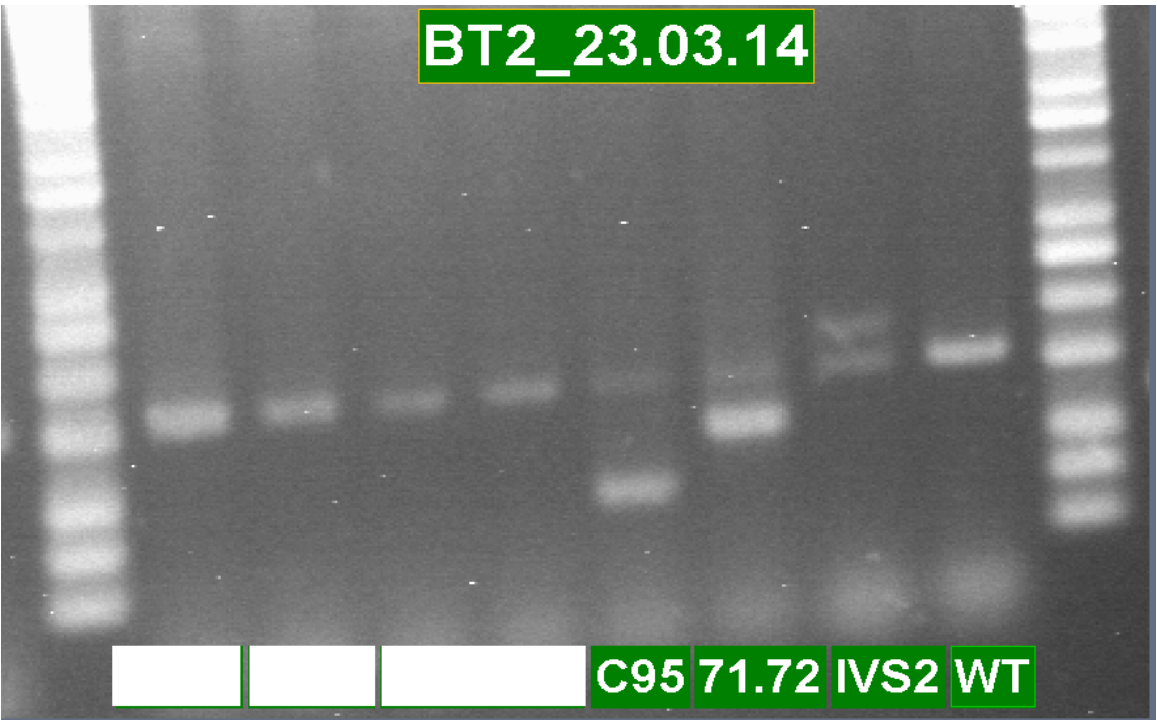


BT2_23.03.14

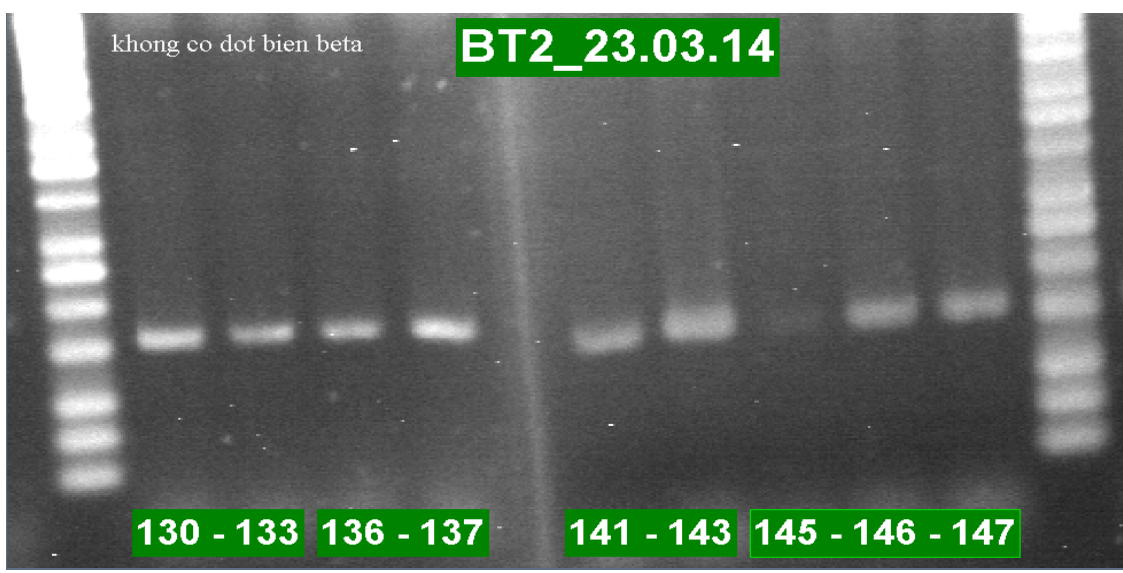


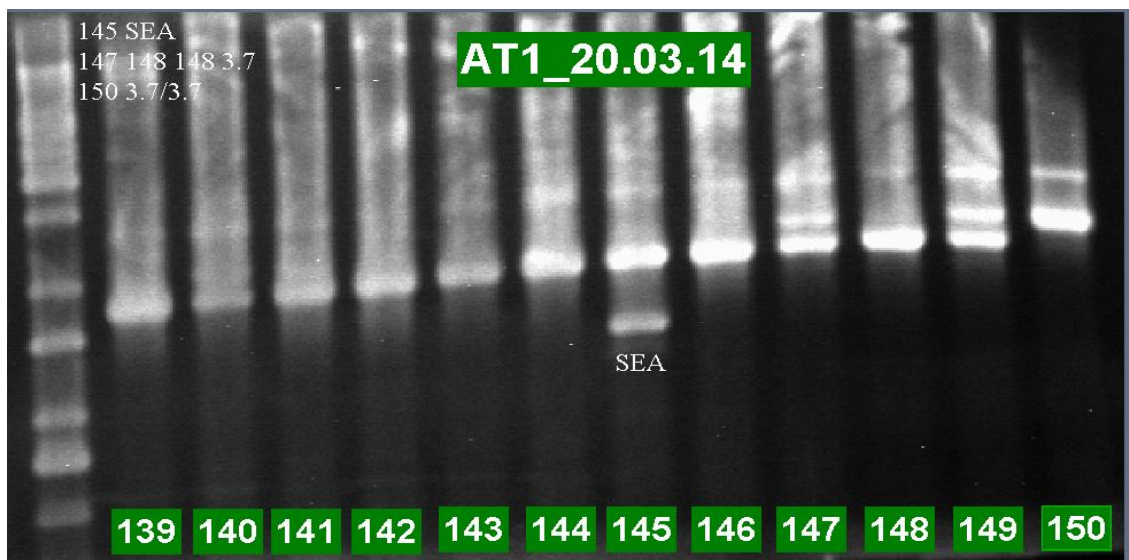
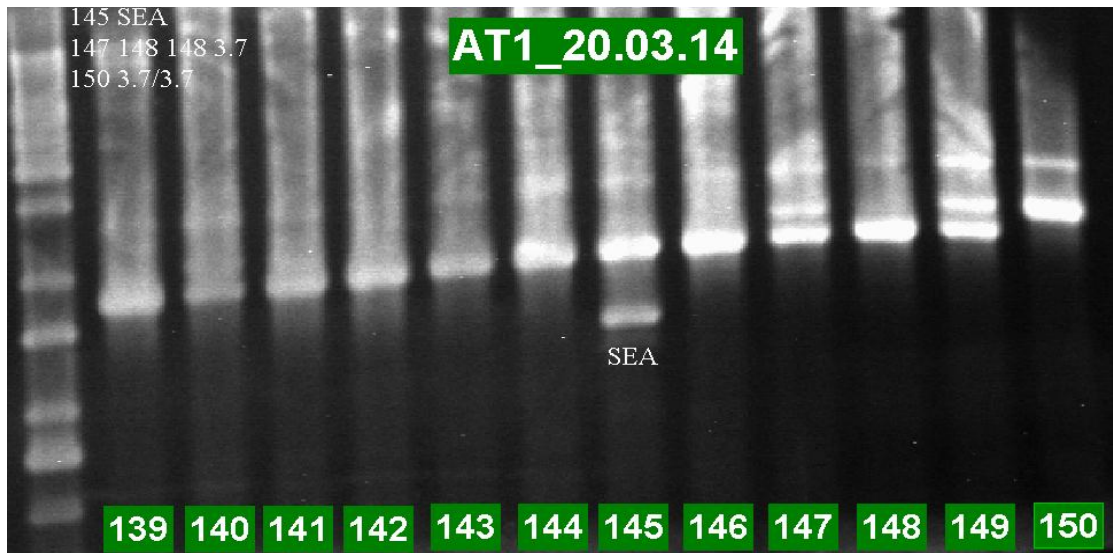
C95 71.72 IVS2 WT

BT2_23.03.14

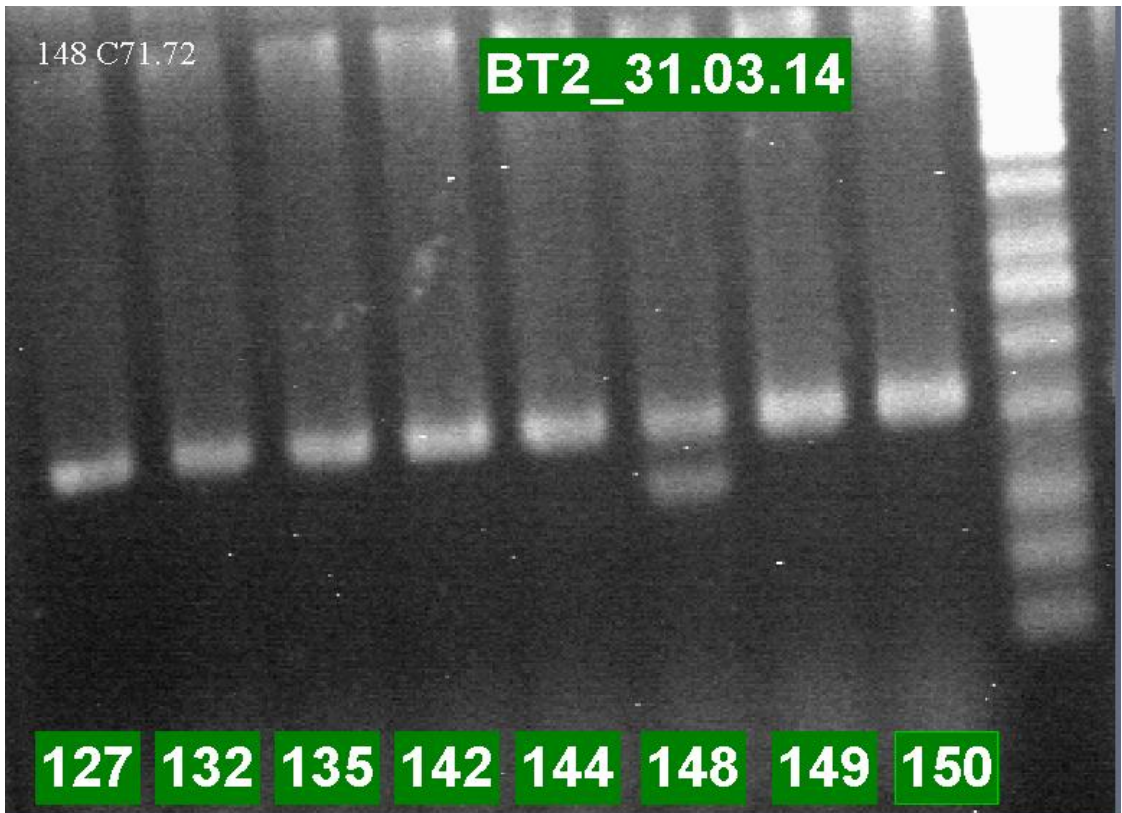
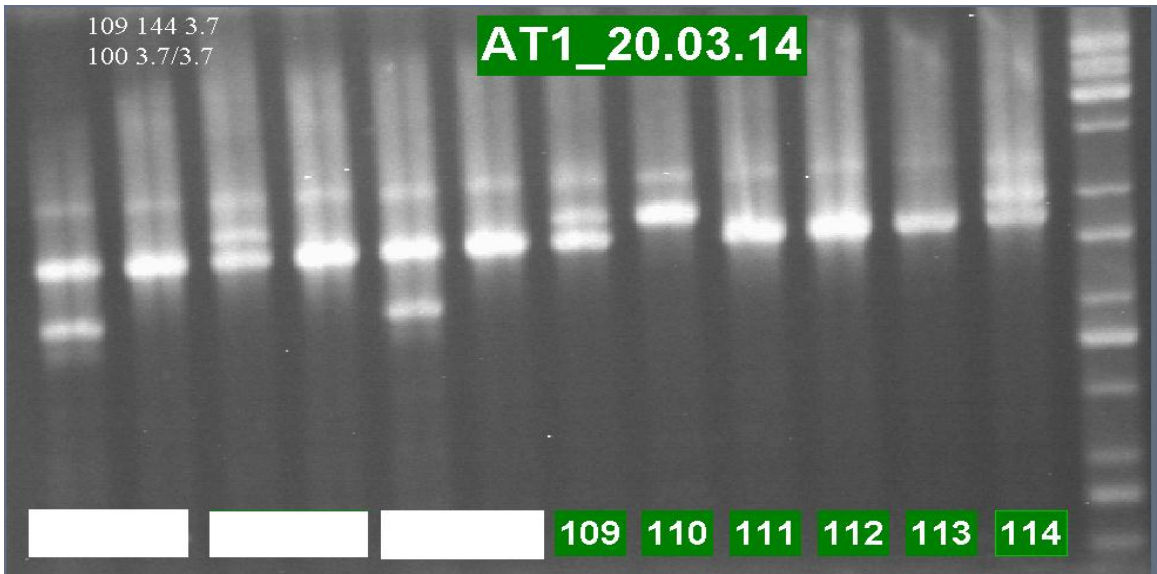


C95 71.72 IVS2 WT



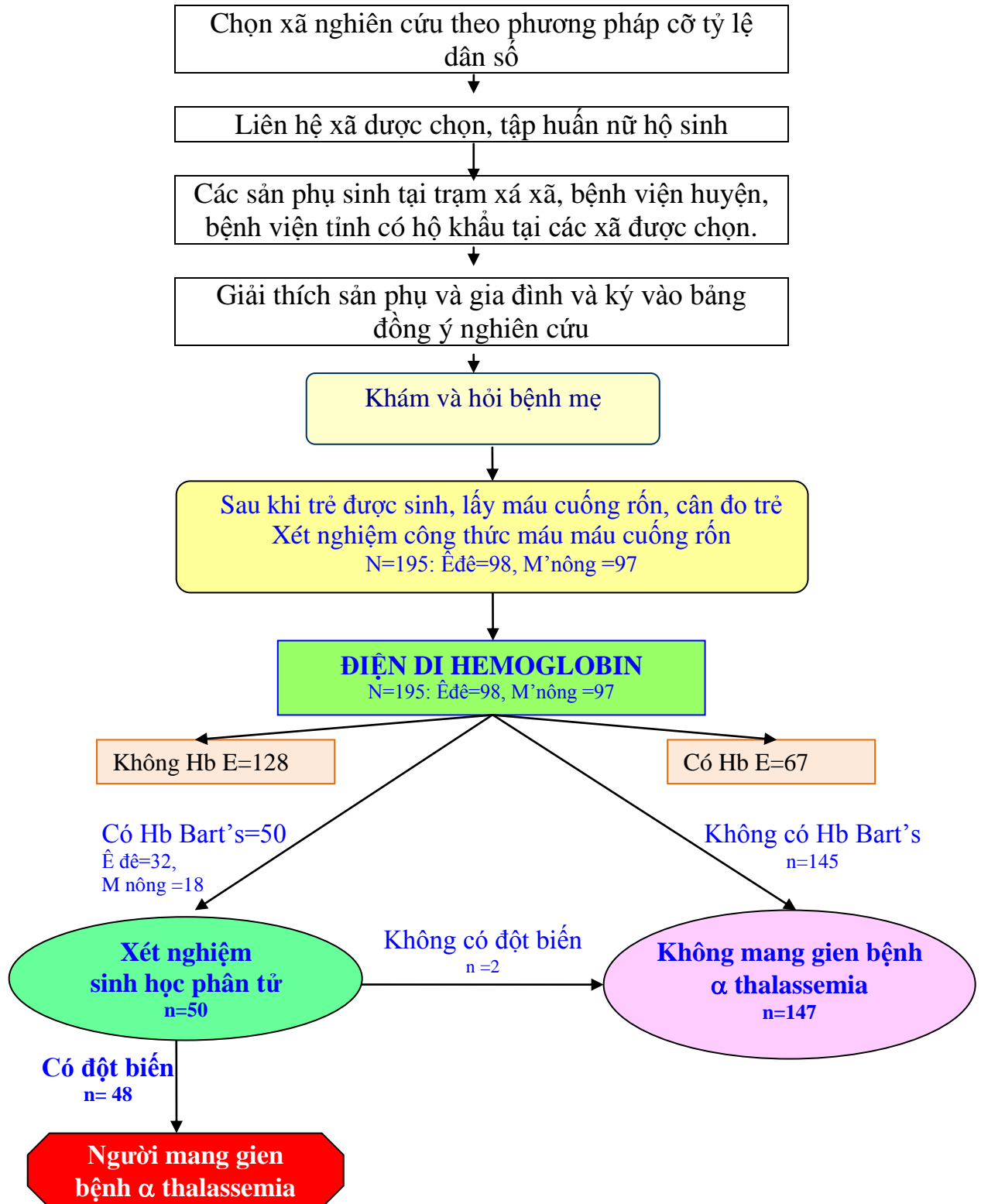


**Hình ảnh kết quả xét nghiệm tìm đột biến α thalassemia
bằng phương pháp multiplex GAP-PCR**

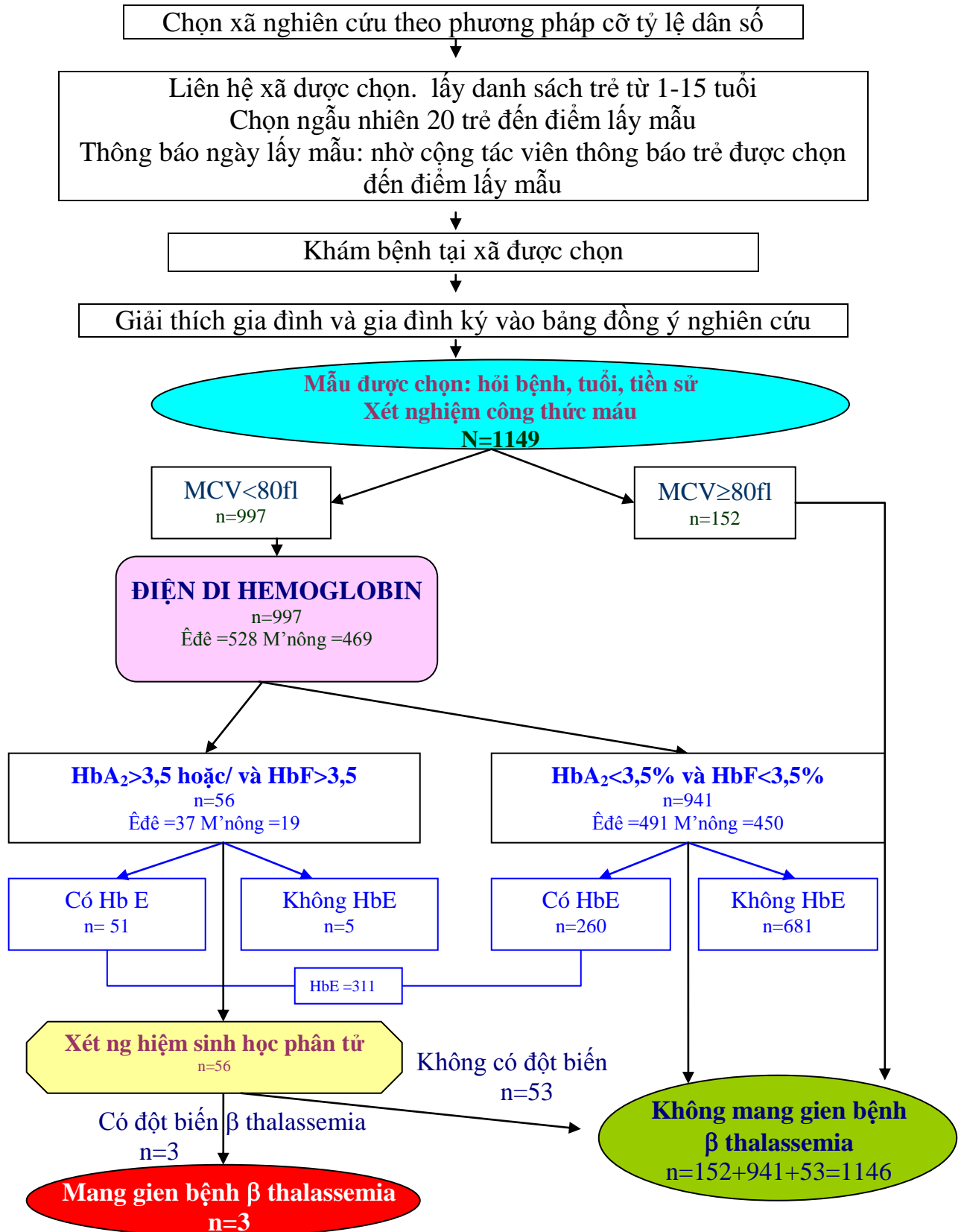


SƠ ĐỒ CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

1. NGHIÊN CỨU TỶ LỆ MẮC α THALASSEMIA



2. NGHIÊN CỨU TỶ LỆ MẮC β THALASSEMIA



Phụ lục 2

DANH SÁCH CÁC XÃ ĐƯỢC CHỌN NGHIÊN CỨU

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M'nông	Êđê	M'nông	Êđê	M'nông	Êđê	M'nông
	Số ngẫu nhiên	157	157			10	10		
643	TP: Buôn Ma Thuột								
24118	Phường: Tân Lập	1,162	7	1		51	0	1	
24121	Phường: Tân Hòa	4	0			1	0		
24124	Phường: Tân An	133	3			6	0		
24127	Phường: Thống Nhất	30	0			2	0		
24130	Phường: Thành Nhất	717	1			31	0		
24133	Phường: Thắng Lợi	15	1			1	0		
24136	Phường: Tân Lợi	190	7			8	0		
24139	Phường: Thành Công	23	1			1	0		
24142	Phường: Tân Thành	39	4			2	0		
24145	Phường: Tân Tiến	54	4			2	0		
24148	Phường: Tự An	63	3			3	0		
24151	Phường: Ea Tam	1,309	49			56	2	2	
24154	Phường: Khánh Xuân	325	11	2		14	0		
24157	Xã: Hòa Thuận	0	0			0	0		
24160	Xã: C Êbur	2,062	5			89	0		
24163	Xã: EaTu	2,640	5	3		114	0	3	
24166	Xã: Hòa Thắng	854	8		0	37	0		0
24169	Xã: Ea Kao	141	0			6	0		
24172	Xã: Hòa Phú	508	1			22	0		
24175	Xã: Hòa Khánh	579	0			25	0		
24178	Xã: Hòa Xuân	992	0	4		43	0	4	
645	Huyện: EaH'leo	-	0				0		
24181	Thị trấn: Ea Drăng	366	0			16	0		
24184	Xã: Ea H'leo	12	0			1	0		

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông
24187	Xã: Ea Sol	988	0			42	0		
24190	Xã: Ea Ral	465	0			20	0		
24193	Xã: Ea Wy	-	0			0	0		
24196	Xã: C Mốt	-	0			0	0		
24199	Xã: Ea Hiao	524	0			23	0		
24202	Xã: Ea Khăl	413	0			18	0		
24205	Xã: Đliê Yang	1,520	0	5		66	0	5	
24208	Xã: Ea Nam	981	3			43	0		
24194	Xã: C Amung	2	1			0	0		
24207	Xã: EA Tir	217	0			9	0		
646	Huyện: Ea Súp	-	0				0		
24211	Thị trấn: Ea Súp	33	8			1	0		
24232	Xã: C M'lan	-	0			0	0		
24220	Xã: Ya Tờ Mốt	0	0			0	0		
24221	Ia R Vê	8	0			0	0		
24229	Xã: Ea Bung	-	0			0	0		
24223	Xã: Ea Lê	-	0			0	0		
24226	Xã: C KBang	0	0			0	0		
24217	Xã: Ea Rók	97	0			4	0		
24215	Ia J Lơi	-	0			0	0		
24214	Xã: Ia Lốp	1	0			0	0		
648	Huyện: C M'gar	-	0				0		
24256	Thị trấn: Ea Pók	3,051	0	6		132	0	6	
24259	Thị trấn: Quảng Phú	5	0			0	0		
24265	Xã: Ea Kiệt	421	1			18	0		
24271	Xã: C Dliê M' nông	1,384	1			60	0		
24268	Xã: Ea Tar	1,446	0	7		63	0	7	
24283	Xã: Ea M'Drốh	887	0			38	0		
24274	Xã: Ea H'đing	1,637	0	8		71	0	8	
24280	Xã: Ea KPam	256	0			11	0		

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông
24277	Xã: Ea Tul	3,505	0	9		152	0	9	
24289	Xã: C M'gar	1,737	0			75	0		
24262	Xã: Quảng Tiến	0	0			0	0		
24292	Xã: Ea D'rong	3,193	0	10		138	0	10	
24295	Xã: Ea M'nang	-	0			0	0		
24298	Xã: C Suê	1,688	1			73	0		
24201	Xã: Cuôr Đăng	2,963	3	11		128	0	11	
24286	Xã: Quảng Hiệp	2	0			0	0		
24264	Xã: Ea Kuêh	1,059	0			46	0		
651	Huyện: Ea Kar	-	0				0		
24373	Thị trấn: Ea Kar	1,326	0	12		57	0	12	
24376	Thị trấn: Ea Knốp	2	0			0	0		
24379	Xã: Ea Sô	202	0			9	0		
24382	Xã: Xuân Phú	198	0			9	0		
24385	Xã: C Huê	21	0			1	0		
24388	Xã: Ea Týh	1,405	1			61	0		
24391	Xã: Ea Đar	136	0			6	0		
24394	Xã: Ea Kmút	854	0	13		37	0	13	
24397	Xã: C Ni	270	0			12	0		
24400	Xã: Ea Păl	734	0			32	0		
24403	Xã: Ea Ô	2	0			0	0		
24406	Xã: C Bông	-	0			0	0		
24409	Xã: C Yang	402	0			17	0		
24380	Xã: Ea Xa	-	0			0	0		
24404	Xã: C EaLang	392	0			17	0		
24401	Xã: C Prông	60	0			3	0		
656	Huyện: Lắk	-	0						
24580	Thị trấn: Liên Sơn	17	592		1	1	27		1
24583	Xã: Yang Tao	26	2869		2.3.4. 5.6	1	129		2.3.4. 5.6
24586	Xã: Bông Krang	8	2161		7,8,9,	0	97		7,8,9,

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông
					10				10
24589	Xã: Đắk Liêng	4	1708		11,12, 13	0	77		11,12, 13
24592	Xã: Buôn Triết	335	146		14	14	7		14
24595	Xã: Buôn Tría	152	4			7	0		
24598	Xã: Đắk Phoi	6	1702		15,16	0	77		15,16
24601	Xã: Đắk Nuê	210	907		17	9	41		17
24604	Xã: Krông Nô	7	1874		18,19, 21	0	84		18,19, 21
24607	Xã: Nam Ka	2	395		22	0	18		22
24610	Xã: Ea R'Bin	-	149		23	0	7		23
655	Huyện: Krông Ana	-	0				19		
24538	Thị trấn: Buôn Tráp	1,071	2	14		46	0	14	
24577	Xã: Quảng Điền	-	0			0	0		
24571	Xã: Đur Kmăl	939	3			41	0		
24574	Xã: Bình Hòa	2	0			0	0		
24568	Xã: Bắng A Drênh	371	2			16	0		
24565	Xã: Ea Bông	1,989	2			86	0		
24559	Xã: Ea Na	1,096	2	15		47	0	15	
24556	Xã: Dray Sáp	699	415		24	30	19		24
657	Huyện C Kuin	-	0				0		
24547	Xã: Ea Tiêu	3,074	1	16		133	0	16	
24544	Xã: Ea Ktur	2,088	0			90	0		
24561	D Ray BĤắng	1,218	1	17		53	0	17	
24550	Xã: Ea Bắk	2,596	3			112	0		
24553	Xã: Ea Hu	1	0			0	0		
24541	Xã: C Ê Wi	173	0			7	0		
24540	Xã: Ea Níng	430	0	18		19	0	18	
24562	Xã: Hòa Hiệp	719	5			31	0		
650	H: Krông Năng	-	0				0		
24343	TT: Krông Năng	911	1			39	0		

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông
24364	Xã: Phú Xuân	2	0			0	0		
24352	Xã: Ea Tam	114	0			5	0		
24349	Xã: Ea Tóh	166	0			7	0		
24361	Xã: Ea Hồ	2,809	0	19		121	0	19	
24355	Xã: Phú Lộc	1	0			0	0		
24358	Xã: Tam Giang	-	0			0	0		
24347	Xã: Đliê Ya	1,327	0			57	0		
24370	Xã: Ea Tân	3	0			0	0		
24367	Xã: C Klông	151	0			7	0		
24360	Xã: Ea Dánh	2	0			0	0		
24359	Xã: Ea Puk	0	0			0	0		
649	Huyện: Krông Búk	-	0				0		
24304	Thị trấn: Buôn Hồ	96	0			4	0		
24307	Xã: C Né	2,694	0	20		116	0	20	
24310	Xã: Chứ KBô	126	0			5	0		
24313	Xã: C Pong	2,333	0	21		101	0	21	
24314	Xã: Ea Sin	430	0			19	0		
24316	Xã: Pong DRang	1,245	0			54	0		
24317	Xã: Ea Đê	412	0			18	0		
24319	Xã: Ea Ngai	5	0			0	0		
24322	Xã: Đoàn Kết	2	0			0	0		
24325	Xã: Ea BLang	902	1			39	0		
24328	Xã: Ea Drông	2,635	1	22		114	0	22	
24331	Xã: Thống Nhất	-	0			0	0		
24334	Xã: Ea Siên	934	0			40	0		
24337	Xã: Bình Thuận	155	0			7	0		
24340	Xã: C Bao	1,809	0	23		78	0	23	
647	Huyện: Buôn Đôn	-	0						
24235	Xã: Krông Na	477	645		25	21	29		25
24238	Xã: Ea Huar	51	319			2	14		

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông
24241	Xã: Ea Wer	413	324		26	18	15		26
24244	Xã Tân Hoà	3	1			0	0		
24247	Xã: Cuôr Knia	1	0			0	0		
24253	Xã: Ea Nuôl	1,792	2	24		77	0	24	
24250	Xã: Ea Bar	877	1			38	0		
654	H: Krông Pắc	-	12						
24490	Thị trấn: Phớc An	73	0			3	0		
24493	Xã: Krông Búk	1,635	0			71	0		
24496	Xã: Ea Kly	676	0	25		29	0	25	
24499	Xã: Ea Kênh	1,114	0			48	0		
24502	Xã: Ea Phê	1,337	1			58	0		
24505	Xã: Ea KNUêc	2,610	1	26		113	0	26	
24508	Xã: Ea Yông	2,549	7	27		110	0	27	
24511	Xã: Hoà An	185	0			8	0		
24514	Xã: Ea Kuăng	3	0			0	0		
24517	Xã: Hoà Đông	1,160	1			50	0		
24520	Xã: Ea Hiu	293	0			13	0		
24523	Xã: Hòa Tiến	0	0			0	0		
24526	Xã: Tân Tiến	1,144	1			49	0		
24529	Xã: Vụ Bôn	417	0			18	0		
24532	Xã: Ea Uy	275	0	28		12	0	25	
24535	Xã: Ea Yiêng	7	0			0	0		
652	Huyện: M'Drăk	-	0				0		
24412	Thị trấn: M'Drăk	17	0			1	0		
24445	Xã: Ea Trang	1,228	0			53	0		
24436	Xã: C M'ta	1,225	0			53	0		
24439	Xã: C KRóa	0	0			0	0		
24427	Xã: Krông Jing	2,298	0	29		99	0	29	
24442	Xã: Krông á	2	0			0	0		
24421	Xã: Ea Lai	49	0			2	0		

Mã	Huyện/quận/thị xã/ thành phố thuộc tỉnh Đắk Lắk	Nghiên cứu β thalassemia				Nghiên cứu α thalassemia			
		Trẻ em dưới 15 tuổi		Xã được chọn		Trẻ em mới sinh		Xã được chọn	
	TỔNG SỐ	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông	Êđê	M' nông
24418	Xã: Ea PiL	63	0			3	0		
24433	Xã: Ea Riêng	1	0			0	0		
24424	Xã: Ea H'Mlay	1	0			0	0		
24430	Xã: Ea M'Doal	7	0			0	0		
24415	Xã: C Prao	561	0			24	0		
24444	Xã: C san	3	0			0	0		
653	H: Krông Bông	-	0						
24448	Thị trấn: Krông Kmar	11	16			0	1		
24469	Xã Yang Reh	691	7			30	0		
24472	Xã: Ea Trul	1,209	110			52	5		
24481	Xã: Hòa Sơn	77	183			3	8		
24475	Xã: Khuê Ngọc Điền	0	0			0	0		
24466	Xã: Hòa Lễ	2	0			0	0		
24463	Xã: Hòa Phong	567	251	30	27	25	11	30	27
24478	Xã: C Pui	660	606		28	29	27		28
24484	Xã: C Drăm	521	0			23	0		
24487	Xã: Yang Mao	211	1172		29,30	9	53		29,30
24460	Xã: Hòa Tân	-	0			0	0		
24454	Xã: C Kty	2	0			0	0		
24457	Xã: Hòa Thành	0	0			0	0		
24451	Xã: Dang Kang	1,338	0			58	0		
		-							
		111,040	16894			4814	773		
	Khoảng cách mẫu	3,701	563			160	26		

Phụ lục 3

TRANG THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

VỀ TỶ LỆ MẮC VÀ KIỂU HÌNH GEN BỆNH BÊ TA THA-LAT-SÊ-MI-A Ở TRẺ EM DÂN TỘC Ê ĐÊ VÀ M'NÔNG TỈNH ĐẮK LẮK

Giới thiệu về nghiên cứu: Bệnh bê ta tha-lat-se-mia là một trong các bệnh thiếu máu phổ biến tại vùng Đông Nam Á nước ta, đây là bệnh di truyền. Theo các y văn quốc tế thì tỷ lệ mắc rất cao ở các dân tộc ít người. Đắk Lắk là tỉnh có nhiều dân tộc ít người cư trú, bệnh bê -ta tha-lat-se-mia có thể là bệnh phổ biến ở đây.

Mục đích của nghiên cứu này: xác định tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh bê-ta tha-lat-se-mi-a ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk dựa trên ứng dụng về khảo sát gen từ đó có nhận định về tính nghiêm trọng của bệnh để có kế hoạch trong dự phòng căn bệnh di truyền này.

Cơ quan chủ trì: sở khoa học công nghệ Đắk Lắk

Cơ quan thực hiện: bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk

Chúng tôi sẽ giải thích cho anh/chị về nghiên cứu trước. Nếu anh/chị đồng ý cho con/em mình tham gia nghiên cứu. Chúng tôi sẽ khám trẻ, lấy máu ở khuỷu tay trẻ 2ml. Sau đó chúng tôi sẽ trả kết quả xét nghiệm công thức máu cho anh chị trong vòng khoảng 15 phút. Bác sỹ của chúng tôi sẽ giải thích cho anh chị cháu có thiếu máu hay không và nếu có phải điều trị các bước tiếp theo như thế nào.

Việc lấy máu ở khuỷu tay do các điều dưỡng nhi khoa thực hiện sẽ không làm trẻ đau nhiều và không ảnh hưởng gì đến trẻ trước mắt cũng như sau này.

Các thông tin thu được sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, Anh/chị có quyền từ chối bất kỳ lúc nào.

Sẽ có 1200 cháu cùng con chị tham gia nghiên cứu này.

Mọi câu hỏi có liên quan đến nghiên cứu này xin liên hệ với:

Nghiên cứu viên: Trần Thị Thúy Minh

Địa chỉ: 02 Mai Hắc Đế Buôn Ma Thuật Đắk Lắk

Điện thoại cơ quan 05003858469 - Đt di động 0983399755

**GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU TỶ LỆ MẮC BÊ TA
THALASSEMIA**

Hôm nay, ngày / /201

Tôi tên là (viết tắt).....tuổi.....

Dân tộc Ê đê M nông

Địa chỉ: xã:.....huyện

Tôi đã đọc về thông tin nghiên cứu. Tôi đã được nghe giải thích và tôi đã hiểu về lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu.

Tôi Đồng ý []

Từ chối []

Cho con/em mình là.....tuổi.....

Tham gia nghiên cứu gồm lấy máu xét nghiệm và lấy thông tin nghiên cứu bệnh bê- ta thalassemia.

Ngày lấy mẫu: / / 201

CHA MẸ

Công thức máu

8. HC..... μ/L

9. Hb g/Dl

10. Hct %

11. MCV..... fl

12. MCH.....pg

13. MCHC.....g/dL

14. RDW.....%

15. BC.....K/UL

16. TC..... K/ μ/L

Điện di hb

17. Hb A1: %

19. Hb F:%

21. Hb E:%

23. Xác định bệnh:

Không mắc bệnh Hb

β Thalassemia

HB H

18. Hb A2: %

20. Hb H:%

22. Hb khác.....

α Thalassemia

Hb E

Khác

Sinh học phân tử

24. Đột biến α Thalassemia

Đột biến	Có	Không
-- α^{SEA}		
- $\alpha^{3.7}$		
- $\alpha^{4.2}$		
α^{THAI}		
-- α^{FIL}		

Đột biến	Có	Không
α^{CS}		

25. Đột biến β thalassemia

Đột biến	Có	Không		Đột biến	Có	Không
-28A>G				IVS1-1G>T		
cd17A>T				cd7172+A		
cd26G>A				cd95+5		
cd4142-TCTT				IVS2-654C>T		
				Khác		

Ngày..... tháng..... năm.....

Người lấy mẫu

TRANG THÔNG TIN CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU
VỀ TỶ LỆ MẮC VÀ KIỂU HÌNH GEN BỆNH AN-PHA THA-LAT-SÊ-MI-A
Ở TRẺ EM DÂN TỘC Ê ĐÊ VÀ M'NÔNG TỈNH ĐẮK LẮK

Giới thiệu về nghiên cứu: Bệnh tha-lat-se-mia là một trong các bệnh thiếu máu phổ biến tại vùng Đông Nam Á nước ta, đây là bệnh di truyền. Theo các y văn quốc tế thì tỷ lệ mắc thalassemia rất cao ở các dân tộc ít người. Đắk Lắk là tỉnh có nhiều dân tộc ít người cư trú, bệnh thalassemia có thể là bệnh phổ biến ở đây.

Mục đích của nghiên cứu này: xác định tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh an-pha tha-lat-se-mi-a ở trẻ em dân tộc Êđê và M' nông tỉnh Đắk Lắk dựa trên ứng dụng về khảo sát gen từ đó có nhận định về tính nghiêm trọng của bệnh để có kế hoạch trong dự phòng căn bệnh di truyền này.

Cơ quan chủ trì: sở khoa học công nghệ Đắk Lắk

Cơ quan thực hiện: bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk

Mô tả nghiên cứu: Nếu chị đồng ý tham gia nghiên cứu. Chúng tôi sẽ giải thích cho chị về nghiên cứu trước khi chị sinh và sau khi sinh xong sẽ lấy 2ml máu cuống rốn phần đã cắt đi để làm xét nghiệm xác định bệnh. Việc lấy máu cuống rốn sau khi rốn đã cắt không có ảnh hưởng gì đến trẻ. Các thông tin thu được sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, chị có quyền từ chối bất kỳ lúc nào.

Sẽ có 200 bà mẹ mang thai cùng chị tham gia nghiên cứu này.

Tiền làm xét nghiệm do chủ nhiệm đề tài chi trả

Xin chân thành cảm ơn anh chị và cháu đã tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi.

Mọi câu hỏi có liên quan đến nghiên cứu này xin liên hệ với:

Nghiên cứu viên: Trần Thị Thúy Minh

Địa chỉ: 02 Mai Hắc Đế, Buôn Ma Thuột Đắk Lắk

Điện thoại cơ quan: 05003858469 - ĐT di động: 0983399755

**GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU
TỶ LỆ MẮC AN-PHA THALASSEMIA**

Tôi tên là (viết tắt):.....tuổi.....

Địa chỉ: xã:.....huyện

Tôi đã đọc về thông tin nghiên cứu. Sau khi được giải thích rất cặn kẽ về lợi ích và nguy cơ tham gia nghiên cứu. Tôi đã hiểu về lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu

Tôi Đồng ý []

Từ chối []

Tham gia nghiên cứu gồm lấy mẫu máu cuống rốn xét nghiệm (phần đã cắt đi) sau khi sinh và lấy thông tin nghiên cứu bệnh an-pha Thalassemia.

Ngày phỏng vấn: / / 201

Bà mẹ mang thai

PHIẾU ĐIỀU TRA

BỆNH AL-PHA THALASSEMIA

Mã số phiếu:.....

1. Nơi sinh (lấy mẫu)

Bệnh viện tỉnh bệnh viện huyện trạm xá xã

2. Họ và tên mẹ PARA

3. Địa chỉ mẹ.....

Thông tin về mẹ

4. Tuổi mẹ.....

5. Nghề nghiệp mẹ.....

6. Cân nặng mẹ.....kg

7. Bệnh lý mãn tính mẹ.....

Thông tin con

8. Dân tộc..... Êđê M' nông

9. Giới tính trẻ: Nam Nữ

10. Tuổi thai.....tuần

Tuổi thai (tuần) <26 26-<30 30-<34 34-<38 38-<42 >42

11. Cân nặng.....g

Cân nặng (g) <1000 1000-<1500 1500-<2500 ≥2500

Công thức máu

12. HC..... μ /L

13. Hb g/Dl

14. Hct %

15. MCV..... fl

16. MCH..... pg

Kiểu gen

Kiểu gen	Có	Không
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$		
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$		
$\alpha\alpha/-\alpha^{cs}$		
$\alpha\alpha/--\alpha^{SEA}$		
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$		
$-\alpha^{cs}/-\alpha^{cs}$		
$\alpha^{cs}/-\alpha^{3.7}$		
$-\alpha^{3.7}/--\alpha^{SEA}$		

Đột biến	Có	Không

Ngày..... tháng..... năm.....

Người lấy mẫu

Phụ lục 5: BẢN ĐỒ CÁC XÃ ĐƯỢC CHỌN DÂN TỘC Ê ĐÊ



BẢN ĐỒ CÁC XÃ ĐƯỢC CHỌN DÂN TỘC M'NÔNG

