

mổ vẫn cần theo dõi sát mạch, huyết áp, kiểm soát đường huyết chặt chẽ và giảm đau sau mổ đầy đủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Quý Châu (2012)**, Bệnh học nội khoa tập 2, Trường Đại Học Y Hà Nội, tr 347- 389
2. **Nguyễn Văn Chùng, (2013)**, Gây mê hồi sức

- giản yếu, Nhà xuất bản y học, tr 244-247
3. **Rudin Domi, (2015)**, Anesthetic Considerations on Adrenal Gland Surgery, J Clin Med Res. 7(1):1-7.
 4. **John E. Hall and Arthur C. Guyton. (2006)**, Adrenocortical Hormones, In: Guyton and Hall Textbook of medical physiology, Saunders, pp 944-960
 5. **C. Prys Roberts. (2000)**, Pheochromocytoma - recent progress in its management. British Journal of Anaesthesia. 85 (1): 44 – 57.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN NGS KHẢO SÁT CÁC ĐA HÌNH NUCLEOTIDE TRÊN GEN F9

Vũ Thị Bích Hương, Trần Tuấn Anh, Nguyễn Thanh Ngọc Bình, Nguyễn Thị Mai, Bạch Quốc Khánh, Dương Quốc Chính(*)

TÓM TẮT

Hemophilia B là bệnh lý rối loạn chảy máu có tính chất di truyền. Chẩn đoán người mang gen có vai trò quan trọng trong kiểm soát nguồn gen bệnh, hạn chế tỷ lệ mắc bệnh mới. **Mục tiêu:** (1) Khảo sát để xác định các đa hình nucleotide có tỷ lệ dị hợp tử cao làm cơ sở để chẩn đoán người mang gen bằng phương pháp phân tích liên kết. (2) Bước đầu đánh giá hiệu quả của bộ đa hình trong chẩn đoán người mang gen hemophilia B bằng phương pháp phân tích liên kết. **Mẫu nghiên cứu:** Máu ngoại vi từ 100 người phụ nữ khỏe mạnh đang tham gia hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW (phục vụ mục tiêu khảo sát đa hình nucleotide); 20-30 người phụ nữ trong các gia đình bệnh nhân hemophilia B (phục vụ mục tiêu đánh giá hiệu quả bộ chỉ thị đa hình). **Phương pháp:** Giải trình tự gen F9 (35kb) của 100 người phụ nữ khỏe mạnh. Phân tích dữ liệu giải trình tự, lựa chọn các đa hình có tỷ lệ dị hợp tử cao. Phân tích mỗi liên kết giữa các đa hình. Thiết lập bộ chỉ thị đa hình có giá trị trong chẩn đoán. Đánh giá hiệu quả bộ đa hình bằng cách khảo sát tỷ lệ dị hợp tử của bộ đa hình trên 23 người mang gen bệnh. **Kết quả:** (1) Chúng tôi đã khảo sát các đa hình nucleotide trên toàn bộ gen F9 và thiết lập được bộ chỉ thị đa hình có giá trị thông tin gồm 5 SNP: rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G, rs392959 với tỷ lệ dị hợp tử lần lượt là 41%, 43%, 29%, 48%, 47%. (2) Hiệu quả chẩn đoán của 5 SNP đạt 100% khi đánh giá trên 23 mẫu người mang gen.

SUMMARY

APPLICATION OF NEXT-GENERATION SEQUENCING TO INVESTIGATE F9 POLYMORPHISM

Hemophilia B is a bleeding disorder which inherited through generation. Genetic screening for carriers

plays important role in disease control and reducing patient number. In which, linkage analysis using genetic polymorphism linked to F9 gene is a predominant diagnosis in developing countries. **Aim of study:** (1) Design panel of markers for linkage analysis of carriers for hemophilia B in Vietnam and (2) Preliminary evaluate the efficacy of marker panel for linkage analysis for hemophilia B carriers. Donors and samples: Peripheral blood sample of 100 healthy blood donors at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, for polymorphism analysis, of 20-30 females related to hemophilia B patients, for marker panel evaluation. **Methods:** Sequence analysis of F9 gene (35kb) for 100 healthy females using next-generation sequencing. Data analysis using bioinformatic software to select most informative markers for linkage analysis. Next, correlation among informative markers is analyzed to create diagnostic panel for hemophilia B. At last, the designed panel is applied with 23 female carriers for efficiency evaluation. **Results:** (1) We successfully analyzed polymorphism links to F9 gene and created a panel of 5 SNP, including rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G and rs392959 with highly heterozygous frequency. (2) Further analyses for 23 female carriers related to hemophilia B patients demonstrated the efficacy of the panel with 100% of successful cases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phân tích liên kết (linkage analysis) là phương pháp chẩn đoán người mang gen hemophilia B đã được sử dụng từ rất lâu trên thế giới. Với kỹ thuật thực hiện đơn giản, chi phí thấp phân tích liên kết hiện được sử dụng phổ biến [1] [2].

Nguyên lý của phương pháp là sử dụng đa hình nucleotide nằm trên/cạnh gen F9 như các "chỉ điểm" để lần theo dấu vết gen bệnh. Để áp dụng phương pháp này, ngoài việc đáp ứng các yêu cầu về mẫu bệnh phẩm, trong gia đình người bệnh cần xác định được người mang gen bệnh và dị hợp tử với ít nhất một đa hình trên gen F9. Việc tìm ra được đa hình dị hợp tử ở

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính

Email: chinh.nihbtsmp@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 17.01.2022

Ngày duyệt bài: 25.01.2022

người mang gen sẽ khó khăn và tốn kém nếu không có thông tin về tần suất dị hợp tử của các đa hình trong quần thể. Do đó, khảo sát để tìm ra các đa hình có tỷ lệ dị hợp tử cao là bước quan trọng đầu tiên để có thể ứng dụng hiệu quả phương pháp phân tích liên kết [1].

Trên thế giới đã có nhiều công bố về đặc điểm đa hình gen F9 ở các quần thể [3] [4] [5]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu về đa hình trên gen F9. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu nhằm mục tiêu:

(1) *Khảo sát xác định các đa hình nucleotide có tỷ lệ dị hợp tử cao làm cơ sở để chẩn đoán người mang gen bằng phương pháp phân tích liên kết*

(2) *Đánh giá hiệu quả bộ chỉ thị đa hình trong chẩn đoán người mang gen hemophilia B*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- 100 phụ nữ khỏe mạnh đang tham gia hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, không có quan hệ huyết thống, không có tiền sử chảy máu lâu cầm

- 23 người phụ nữ mang gen bệnh, có quan hệ huyết thống với các bệnh nhân hemophilia B.

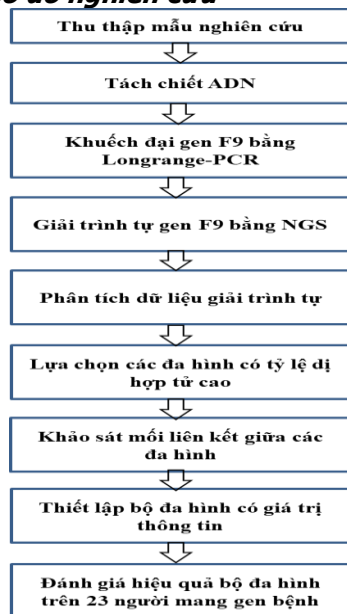
- 2ml máu ngoại vi của mỗi đối tượng được thu thập để thực hiện nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu:

2.1. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu

2.2. Phương pháp chọn mẫu: Tính cỡ mẫu theo phần mềm Sample Size 2.0 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO): $n = (Z_{1-\alpha})^2 \cdot [p \cdot (1-p)/D^2]$

2.3. Sơ đồ nghiên cứu



2.4. Các kỹ thuật sử dụng

2.4.1. Tách chiết ADN tổng số. Các mẫu nghiên cứu được tách chiết ADN, sử dụng bộ sinh phẩm E.Z.N.A® mini kit (Omega, Mỹ); nồng độ và độ tinh sạch được kiểm tra trên máy đo quang phổ (Nanodrop 2000, Thermo Fisher, Scientific, Mỹ).

2.4.2. Khuếch đại gen F9. Phản ứng Longrange PCR được thực hiện để khuếch đại toàn bộ gen F9 của 100 mẫu người khỏe mạnh.

2.4.3. Giải trình tự NGS. Sử dụng bộ sinh phẩm Miseq Reagent và thực hiện theo quy trình chuẩn đang áp dụng tại khoa Di truyền & Sinh học phân tử.

2.4.4. Phân tích số liệu. Sử dụng phần mềm CLC Genomic Workbench, trình tự gen tham chiếu (F9_NC000023.11), cơ sở dữ liệu SNP quốc tế (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) để nhận định các biến đổi nucleotide đã biết và biến đổi mới.

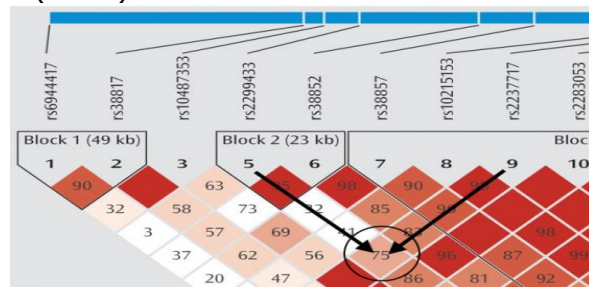
Tính toán chỉ số đa hình

- **Tần số alen:** được tính toán bằng cách đếm trực tiếp từ dữ liệu phân tích của 200 NST X (từ 100 mẫu người phụ nữ khỏe mạnh).

- **Tần số dị hợp tử quan sát được (Observed Heterozygosity, Ho):**

$$H_o = \frac{\text{Số cá thể dị hợp tử}}{\text{Tổng số cá thể quan sát}}$$

- **Phân tích mối liên kết giữa các SNP:** trên phần mềm Haploview 4.2, sử dụng giá trị D' (hình 1).



Hình 1: Xác định giá trị D' trên phần mềm Haploview

+ Nếu D' = 0: hai SNP cân bằng liên kết hoàn toàn

+ D' = 1: hai SNP mất cân bằng liên kết hoàn toàn

+ 0 < D' < 1: hai SNP mất cân bằng liên kết không hoàn toàn.

- **Khẳng định hiệu quả của bộ đa hình:**

Áp dụng bộ chỉ thị đa hình phân tích trên 23 người mang gen. Hiệu quả chẩn đoán của mỗi SNP được tính bằng số lượng SNP dị hợp tử trong số 23 mẫu. Hiệu quả của bộ SNP được tính bằng tổng số trường hợp mẫu dị hợp tử khi phối hợp bộ đa hình.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát xác định các đa hình có tỷ lệ dị hợp tử cao trên gen F9

1.1. Đặc điểm các đa hình nucleotide

Bảng 1: Danh sách 12 đa hình có tiềm năng

Tên SNP HGVS name (NM_000133)	Vị trí trên gen tham chiếu NC_000023.11 GRCh38.p1	Vị trí trên gen F9	allen tham chiếu	allen biến đối	Mã SNP	Tỷ lệ dị hợp tử (%)
NC_000023.11: g.13952810A>C	139528190	5'UTR	A	C	rs201679740	41
c.-822A>G	139529943	5'UTR	A	G	rs411017	41
c.-727T>C	139530038	5'UTR	T	C	rs378815	41
c.88+75A>G	139530927	intron 1	A	G	rs3817939	43
c.88+1660T>C	139532512	intron 1	T	C	rs401597	41
c.88+2510C>T	139533362	intron 1	C	T	rs371000	29
c.89-2527C>A	139534483	intron 1	C	A	rs4149670	29
c.89-2518T>C	139534492	intron 1	T	C	rs4149671	29
c.89-2368A>T	139534642	intron 1	A	T	rs4149674	29
c.89-1859C>G	139535151	intron 1	C	G		48
c.278-981T>C	139540095	intron 3	T	C	rs392959	47
c.520+565G>A	139549056	intron 5	G	A	rs374988	30

Hàng màu xám: SNP được phát hiện mới
Gen F9 nằm từ vị trí 139530720 đến 139563459 trên nhiễm sắc thể X, NC_000023.11.

Nhận xét: Tất cả 12 đa hình là đều là SNP; có 9 SNP nằm trong các vùng intron, 3 SNP nằm ở vùng 5'UTR của gen F9. Trong số 12 SNP phát hiện, có 11 SNP đã được công bố, 1 SNP mới được tìm thấy trong nghiên cứu này (c.89-1859C>G)

1.2. Đặc điểm alen đa hình trong quần thể người bình thường

Tính toán tần suất alen của 12 SNP trên 200 NST X, chúng tôi thu được kết quả ở Bảng 2.

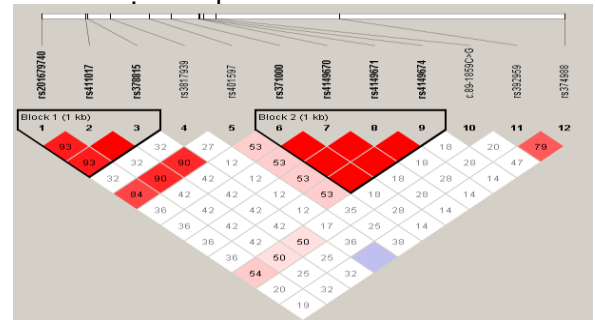
Bảng 2. Tần suất alen đa hình gặp trong nghiên cứu

Đa hình nucleotide	Tần suất alen (n = 200)		
	Alen	Số lượng	Tỷ lệ (%)
NC_000023.11: g.139528190A>C	A	122	74
	C	78	26
c.-822A>G	A	102	67
	G	98	33
c.-727T>C	T	102	67
	C	98	33
c.88+75A>G	A	130	77
	G	70	23
c.88+1660T>C	T	99	66
	C	101	34
c.88+2510C>T	C	153	84
	T	47	16
c.89-2527C>A	C	153	84
	A	47	16

trên gen F9. Phân tích dữ liệu giải trình tự gen NGS từ 100 phụ nữ khỏe mạnh, chúng tôi phát hiện 75 đa hình, trong đó có 12 đa hình có tiềm năng với tỷ lệ dị hợp tử $\geq 29\%$. Thông tin của 12 đa hình được trình bày ở bảng 1.

c.89-2518T>C	A	47	16
	T	153	84
	C	47	16
c.89-2368A>T	A	153	84
	T	47	16
c.89-1859C>G	C	152	84
	G	48	16
c.278-981T>C	T	92	64
	C	108	36
c.520+565G>A	G	93	64
	A	107	36

1.3. Phân tích mối liên kết giữa 12 đa hình
Phân tích mối liên kết của các đa hình, chúng tôi thu được kết quả ở Hình 2



Hình 2. Kết quả phân tích mối liên kết giữa các trên phần mềm Haploview 4.2

Nhận xét: Các đa hình rs201679740, rs411017, rs378815, rs401597 có mức độ liên kết mạnh đến hoàn toàn với giá trị D' từ 0,84-1. Nhóm các đa hình rs371000, rs4149670, rs4149671, rs4149674 liên kết hoàn toàn với giá

trị D' là 1. Đa hình rs374988 và rs392959 liên kết mạnh với nhau với $D' = 0,79$. Các đa hình rs3817939 và c.89-1859C>G liên kết với các SNP khác ở các mức độ từ thấp đến trung bình ($D' =$

0,14 -0,54).

1.4. Lựa chọn bộ đa hình có giá trị thông tin cao. Dựa vào kết quả phân tích liên kết giữa các SNP, 12 SNP được chia thành 4 nhóm (Bảng 4).

Bảng 4. Phân nhóm SNP theo mức độ liên kết

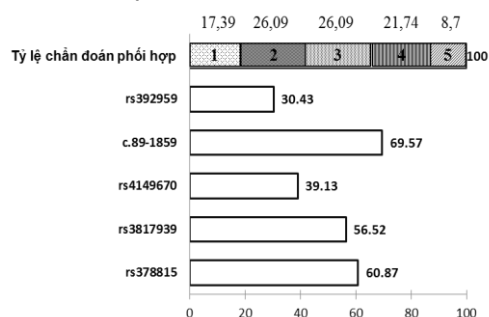
Nhóm	Đặc điểm	Tên SNP HGVS name (NM_000133)	Vị trí trên gen tham chiếu NC_000023.11 GRCh38.p1	Vị trí trên gen F9	alen tham chiếu	alen biến đổi	Mã SNP	Tỷ lệ dị hợp tử ở quần thể người bình thường
1	Các SNP liên kết với nhau mức độ mạnh đến hoàn toàn ($D' = 0,84 - 1$)	NC_000023.11:g.139528190A>C	139528190	Ngoài gen	A	C	rs201679740	41
		c.-822A>G	139529943	Ngoài gen	A	G	rs411017	41
		c.-727T>C	139530038	Ngoài gen	T	C	rs378815	41
2	Các SNP liên kết hoàn toàn với nhau ($D' = 1$)	c.88+1660T>C	139532512	intron 1	T	C	rs401597	41
		c.88+2510C>T	139533362	intron 1	C	T	rs371000	29
		c.89-2527C>A	139534483	intron 1	C	A	rs4149670	29
		c.89-2518T>C	139534492	intron 1	T	C	rs4149671	29
3	Các SNP liên kết mạnh trong đó có 1 SNP chứa hoàn toàn thông tin của SNP còn lại ($D' = 1$)	c.278-981T>C	139540095	intron 3	T	C	rs392959	47
		c.520+565G>A	139549056	intron 5	G	A	rs374988	30
		c.88+75A>G	139530927	intron 1	A	G	rs3817939	43
4	Hai SNP liên kết với các SNP khác ở mức độ thấp đến trung bình	c.89-1859C>G	139535151	intron 1	C	G		48

Từ đó, chúng tôi thiết lập bộ đa hình gồm 5 SNP, trong đó có 3 SNP đại diện cho 3 nhóm SNP có liên kết từ mạnh đến hoàn toàn (nhóm 1, 2, 3) và 2 SNP nhóm 4 (Bảng 5).

Bảng 5. Bộ SNP có giá trị thông tin

TT	SNP	Mã SNP	Alen tham chiếu	Alen biến đổi	Tỷ lệ dị hợp tử
1	c.-727T>C	rs378815	T	C	41
2	c.88+75A>G	rs3817939	A	G	43
3	c.89-2527C>A	rs4149670	C	A	29
4	c.89-1859C>G		C	G	48
5	c.278-981T>C	rs392959	T	C	47

2. Đánh giá hiệu quả bộ chỉ thị đa hình trên người mang gen. Ứng dụng bộ chỉ thị 5 SNP chúng tôi phân tích trên 23 người mang gen bệnh hemophilia B.



Hình 3: Kết quả khảo sát hiệu quả của bộ đa hình nucleotide

Kết quả phân tích cho thấy, 23/23 (100%) mẫu có tối thiểu một SNP dị hợp tử. Tỷ lệ chẩn

đoán khi phối hợp là 100%. Có 4 mẫu dị hợp tử với 1 SNP (17,39%), 6 mẫu dị hợp tử với 2 SNP và 3 SNP (26,09%), 5 mẫu dị hợp tử với 4 SNP (21,74%), 2 mẫu dị hợp tử với cả 5 SNP. Hiệu quả chẩn đoán riêng biệt với mỗi SNP rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G, rs392959 lần lượt là 60,87% (14/23); 56,52% (13/23); 39,13% (9/23), 69,57% (16/23) và 30,43% (7/23) (Hình 3).

IV. BÀN LUẬN

Chẩn đoán và quản lý người mang gen bệnh là mục tiêu quan trọng nhất để hạn chế tỷ lệ mắc bệnh mới trong các chiến lược quản lý bệnh hemophilia B hiện nay. Trong đó, phân tích liên kết là phương pháp chính xác, hiệu quả, đã được áp dụng từ lâu trên thế giới.

Trong nghiên cứu này, với mục tiêu thiết lập được bộ đa hình nucleotide đặc trưng cho người Việt Nam, chúng tôi đã tiến hành giải trình tự toàn bộ gen F9 (dài 35 kb) của 100 mẫu nghiên cứu. Phân tích kết quả giải trình tự, chúng tôi đã phát hiện 75 đa hình trên toàn bộ trình tự gen F9. Trong đó có 12 đa hình nucleotide có tiềm năng mang giá trị thông tin cao với tỷ lệ dị hợp tử từ 29% đến 48% (Bảng 1). Tất cả 12 đa hình này đều là những biến đổi đơn nucleotide (SNP). Trong đó có 11 đa hình nội gen (c.88+75A>G, c.88+1660T>C, c.88+2510C>T, c.89-2527C>A,

c.89-2518T>C, c.89-2368A>T, c.89-1859C>G, c.-822A>G, c.-727T>C, c.278-981T>C, c.520+565G>A) và 01 đa hình ngoại gen, nằm trước gen F9 2530 nucleotide (NC_000023.11: g.13952810A>C). Ngoại trừ đa hình c.89-1859C>G là SNP được phát hiện mới trong nghiên cứu này; 11 đa hình còn lại đã được công bố trong cơ sở dữ liệu SNP quốc tế (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Trong số 11 SNP đã công bố, SNP c.-727T>C, còn được gọi là đa hình MseI, là đa hình có giá trị thông tin cao ở nhiều quần thể trên thế giới [6] [7].

Mục tiêu của nghiên cứu tần suất alen đa hình là để xác định đặc điểm di truyền trong từng quần thể. Trong nghiên cứu so sánh sự khác biệt về tần suất alen của một số đa hình liên kết với gen F9 giữa người Thái Lan và Tây Âu, Goodeve và cộng sự đã phát hiện đa hình MseI nằm ở đầu 5' của gen F9 có giá trị thông tin cao với người Thái Lan, tỷ lệ dị hợp tử của đa hình này ở người phụ nữ Thái là 43% [3]. Đa hình BamHI có tần suất cao ở người Mỹ da đen nhưng không có giá trị thông tin ở người da trắng, Trung Quốc và Nhật Bản. Trái lại, đa hình MnlI ở exon 6 lại có tần suất cao ở người da trắng và người Mỹ da đen nhưng lại hiếm ở người Trung Quốc [8]. Điều đó cho thấy, nghiên cứu tần suất alen đa hình là rất cần thiết để áp dụng hiệu quả phương pháp phân tích liên kết.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện khảo sát tần suất alen của 12 SNP. Tổng số nhiễm sắc thể X được phân tích là 200. Kết quả khảo sát ở bảng 2 cho thấy alen tham chiếu là alen phổ biến ở tất cả 12 SNP. Tần suất alen thứ yếu (minor alen) phân bố trong khoảng từ giá trị nhỏ nhất là 16% (locus đa hình c.89-2527C>A, c.89-2518T>C, c.89-1859C>G) đến giá trị lớn nhất là 36% (locus đa hình c.278-981T>C, c.520+565G>A). Sự khác biệt về mặt di truyền giữa các quần thể khác nhau đặc trưng bởi tần số alen của các đa hình SNP. Do đó, tần số alen thu được ở Bảng 2 thể hiện đặc điểm phân bố đa hình nucleotide trên gen F9 của quần thể bệnh nhân hemophilia B ở Việt Nam.

Các đa hình nucleotide nằm trong cùng một gen sẽ di truyền cùng nhau. Khi hai đa hình luôn luôn di truyền cùng nhau được gọi là mất cân bằng liên kết hoàn toàn, ngược lại khi sự xuất hiện của chúng luôn độc lập với nhau thì hai SNP đó được gọi là cân bằng liên kết hoàn toàn. Giữa hai trạng thái này, các đa hình còn có thể xuất hiện ở trạng thái mất cân bằng liên kết ở mức độ không hoàn toàn [2]. Khi các đa hình mất cân bằng liên kết hoàn toàn thì việc sử dụng chúng

đồng thời là không cần thiết vì thông tin của chúng luôn luôn giống nhau. Các đa hình cân bằng liên kết hoặc mất cân bằng liên kết có thể sử dụng phối hợp với nhau vì chúng làm tăng giá trị thông tin. Với cơ sở đó, dựa vào kết quả phân tích trên phần mềm Haploview, chúng tôi đã chia 12 SNP thành 4 nhóm (Bảng 4), từ đó lựa chọn được bộ đa hình gồm 5 SNP gồm: c.89-1859 C>G, rs378815, rs4149670, rs392959, rs3817939 (Bảng 5). Đây là 5 đa hình có tỷ lệ dị hợp tử cao và mất cân bằng liên kết không hoàn toàn với nhau.

Để xem xét khả năng ứng dụng của bộ đa hình trong chẩn đoán người mang gen, chúng tôi đã phân tích trên 23 người mang gen bệnh hemophilia B. Kết quả Hình 3 cho thấy, hiệu quả chẩn đoán của bộ đa hình đạt 100% với 23/23 người mang gen có kiểu gen dị hợp tử với ít nhất 1 trong 5 SNP. Trong đó có 04 trường hợp dị hợp tử với 1 SNP (17,3%), 06 trường hợp dị hợp tử với 2 SNP (26,09%), 06 trường hợp dị hợp tử với 3 SNP (26,09%), 4 trường hợp dị hợp tử với 4 SNP (21,74%) và 2 trường hợp dị hợp tử với cả 5 SNP (8,70%). Hiệu quả chẩn đoán riêng lẻ của mỗi SNP rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G, rs392959 lần lượt là 60,87% (14/23); 56,52% (13/23); 39,13% (9/23), 69,57% (16/23) và 30,43% (7/23).

Có thể nói, đây là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam để tìm hiểu về đặc điểm đa hình trên gen F9. Nghiên cứu của chúng tôi đã tìm ra được bộ đa hình gồm 5 SNP có giá trị thông tin (rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G, rs392959) phục vụ mục tiêu chẩn đoán tình trạng mang gen bệnh hemophilia B bằng phương pháp phân tích liên kết. Trong tình trạng quản lý bệnh hemophilia B còn nhiều nan giải như nước ta hiện nay, kết quả nghiên cứu của đề tài đã đóng góp một phần lớn trong công tác chẩn đoán, góp phần tạo ra cách tiếp cận hợp lý và hiệu quả cho người bệnh và gia đình người bệnh. Các đa hình có giá trị thông tin thu được từ nghiên cứu này có thể triển khai áp dụng ở các cơ sở y tế chăm sóc và quản lý bệnh hemophilia trên cả nước.

V. KẾT LUẬN

1. Đã khảo sát được các đa hình nucleotide trên gen toàn bộ gen F9. Thiết lập được bộ chỉ thị đa hình nucleotide, bao gồm 5 SNP: c.89-1859 C>G, rs392959, rs3817939, rs378815, rs4149670 với tỷ lệ dị hợp tử cao, lần lượt là 41%, 43%, 29%, 48%, 47%. Đây là các đa hình nucleotide có giá trị thông tin cho quần thể người Việt Nam, có thể sử dụng để chẩn đoán

người mang gen hemophilia B và chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp phân tích liên kết.

2. Khả năng ứng dụng của bộ chỉ thị đa hình là 100% khi thực hiện phân tích trên 23 người mang gen bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jayandharan, G.R., A. Srivastava, and A. Srivastava, Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. *Semin Thromb Hemost*, 2012. **38**(1): p. 64-78.
2. Mitchell, M., S. Keeney, and A.J.H. Goodeve, Practice guidelines for the molecular diagnosis of hemophilia B. 2010.
3. Goodeve, A., et al., A comparison of the allelic frequencies of ten DNA polymorphisms associated with factor VIII and factor IX genes in Thai and Western European populations. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in*

4. Mitchell, C., C. Mitchell, and A. Krause, New FACTOR IX linked marker alleles in African Haemophilia B patients. *Haemophilia*, 2007. **13**(5): p. 642-644.
5. Shin, J.S., et al., Polymorphisms Linked to Factor IX Gene in Korean Population. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000. **43**(11): p. 2038-2044.
6. Kanani, P., et al., Heterozygote frequencies of common polymorphic markers of factor VIII (f8) and factor IX (f9) genes in indigenous Nepali population. *Haemophilia*, 2012. **18**(2): p. e44-5.
7. Peyvandi, F. Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia in developing countries. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
8. Graham, J., et al., The varying frequencies of five DNA polymorphisms of X-linked coagulant factor IX in eight ethnic groups. 1991. **49**(3): p. 537.

ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN HÌNH ẢNH NỘI SOI DẢI TẦN HẸP VỚI MÔ BỆNH CỦA POLYP ĐẠI TRỰC TRÀNG Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH BẮC NINH

Chu Bá Thức*, Dương Hồng Thái**, Phạm Châu***

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá mối liên quan giữa hình ảnh nội soi NBI và mô học của polyp đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** polyp đại trực tràng được phát hiện qua nội soi đại trực tràng có NBI sử dụng máy nội soi đại tràng ống mềm olympus CV 170. Polyp được cắt và hoặc sinh thiết làm mô bệnh học nội soi, đối chiếu hình ảnh nội soi NBI với kết quả mô bệnh học của polyp. **Kết quả:** Trong 77 bệnh nhân, polyp có kích thước lớn, bề mặt sùi hoặc chia múi thì tỷ lệ u tuyến cao hơn. Tỷ lệ loạn sản ở polyp có cuống và không cuống là như nhau. Kích thước polyp càng lớn thì mức độ loạn sản nặng càng cao. Độ nhạy của nội soi NBI trong chẩn đoán polyp tuyến là 93,6%, độ đặc hiệu là 85%. **Kết luận:** Nội soi đại trực tràng với NBI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong phân loại và dự đoán được mô bệnh polyp đại trực tràng

Từ khóa: Hình ảnh dải tần hẹp, phân loại NICE, Nội soi đại tràng

SUMMARY

EVALUATING THE RELATIONSHIP BETWEEN ENDOSCOPIC NARROW-BAND IMAGING AND

HISTOLOGY OF COLORECTAL POLYPS IN PATIENTS TREATED AT BAC NINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL

Aim: Evaluation of the relationship between NBI endoscopic images and histology of colorectal polyps. **Subjects and methods:** Colorectal polyps were detected by colonoscopy with NBI using olympus CV 170 flexible colonoscope. Polyps are resected and/or biopsied for pathological tissue through endoscopy, comparing the NBI endoscopic images with the histopathological results of the polyp. **Results:** In 77 patients, polyps with large size, rough surface or segmented, the rate of adenoma is higher. The prevalence of dysplasia in pedunculated and sessile polyps was similar. The larger the polyp size, the higher the degree of severe dysplasia. The sensitivity of NBI endoscopy in the diagnosis of adenomatous polyps is 93.6%, the specificity is 85%. **Conclusion:** Colonoscopy with NBI shows high sensitivity and specificity in classifying and predicting histopathological colorectal polyps

Keywords: Narrow-band imaging, NICE classification, Colonoscopy,

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là ung thư đường tiêu hoá phổ biến, 95% bắt nguồn từ polyp đại trực tràng. Nội soi đại trực tràng đánh giá đặc điểm hình ảnh của polyp có thể đánh giá được tính chất mô bệnh học của polyp đại trực tràng và tiên lượng ung thư hóa polyp đại trực tràng. Các kỹ thuật nội soi phóng đại sử dụng ánh sáng dải

*Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh,

**Đại Học Y dược Thái Nguyên

***Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Chu Bá Thức

Email: chubathucbg@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 18.01.2022

Ngày duyệt bài: 25.01.2022