

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**HOÀNG THỊ THANH NGÀ**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ TRUYỀN MÁU  
HÒA HỢP MỘT SỐ KHÁNG NGUYÊN NHÓM MÁU  
HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA  
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**HOÀNG THỊ THANH NGA**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ TRUYỀN MÁU  
HÒA HỢP MỘT SỐ KHÁNG NGUYÊN NHÓM MÁU  
HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA  
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Huyết học và Truyền máu

Mã số : 62720151

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Bùi Thị Mai An

2. TS.BS. Bạch Quốc Khánh

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hoàng Thị Thanh Nga, nghiên cứu sinh khóa 35 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học và Truyền máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, dưới sự hướng dẫn của:

- PGS.TS. Bùi Thị Mai An – Phó trưởng khoa Kỹ thuật y học, Trường Đại học Phenikaa; Nguyên trưởng khoa Huyết thanh học nhóm máu - Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

- TS.BS. Bạch Quốc Khánh - Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương; Phó Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội; Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học – Truyền máu, Khoa Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2021*

Nghiên cứu sinh

Hoàng Thị Thanh Nga

## LỜI CẢM ƠN

*Để hoàn thành bản luận án Tiến sỹ y học, tôi xin trân trọng cảm ơn:*

*Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội đã đào tạo, dạy dỗ và tạo mọi điều kiện để tôi hoàn thành chương trình học tập và luận án Tiến sỹ;*

*Đảng ủy, Ban Lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, các khoa/phòng của Viện đã ủng hộ và tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình công tác, học tập và thực hiện đề tài nghiên cứu.*

*Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Bùi Thị Mai An** - Phó trưởng khoa Kỹ thuật y học, Trường Đại học Phenikaa; Nguyên trưởng khoa Huyết thanh học nhóm máu - Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và **TS.BS. Bạch Quốc Khánh** - Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương; Phó Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội; Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Khoa Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội - Những người thầy hướng dẫn đã truyền cho em ngọn lửa yêu nghề, đã luôn quan tâm, ủng hộ, động viên và tạo điều kiện thuận lợi cũng như bỏ công sức, tâm huyết, tận tình hướng dẫn cho em trong suốt quá trình học tập, công tác và thực hiện luận án. Những người thầy đã tận tình chỉ bảo, chia sẻ cho em kiến thức chuyên môn, hướng dẫn em phương pháp làm việc và dìu dắt em trên bước đường nghiên cứu khoa học.*

*Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn **GS.TS. Phạm Quang Vinh** - Nguyên chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội; Nguyên Phó viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và **GS.TS.AHLĐ. Nguyễn Anh Trí** - Nguyên Phó chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu; Nguyên Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương - Những người Thầy luôn giúp đỡ, dạy bảo để em có được những kiến thức chuyên ngành giá trị, tạo mọi điều kiện thuận lợi và đóng góp những ý kiến rất quý báu cho em trong suốt thời gian học tập và thực hiện nghiên cứu này.*

*Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh** - Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội; Phó Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương - Người thầy đã luôn quan tâm, động viên, chỉ bảo cũng như tạo điều kiện thuận lợi cho em trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.*

*Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng** - Trưởng khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương - Người Thầy đã luôn dành thời*

gian, tâm huyết để góp ý, chỉ bảo sâu sắc cho em trong công việc và nội dung luận án cũng như tạo điều kiện thuận lợi cho em trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin chân thành cảm ơn **BSCKII. Phạm Tuấn Dương, TS. Nguyễn Triệu Vân, TS. Vũ Đức Bình, TS. Trần Ngọc Quế, TS. Nguyễn Thị Thu Hà, TS. Ngô Mạnh Quân** - Những người Thầy đã giúp đỡ, chỉ bảo, chia sẻ cho em rất nhiều kinh nghiệm và kiến thức trong quá trình học tập, công tác và thực hiện luận án.

Em xin chân thành cảm ơn các thầy, cô của Bộ môn Huyết học-Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn theo sát, truyền đạt kiến thức và kinh nghiệm cho em trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các anh, chị, bạn bè, đồng nghiệp trong Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã luôn ở bên, nhiệt tình giúp đỡ, ủng hộ và tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi có được số liệu nghiên cứu cũng như hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn anh, chị, em nghiên cứu sinh khóa 35, chuyên ngành Huyết học - Truyền máu đã chia sẻ cho tôi kinh nghiệm, luôn sát cánh bên tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân đã hợp tác và cho tôi mẫu máu quý giá để thực hiện nghiên cứu này.

Tôi xin chân thành cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp đã luôn bên tôi trong suốt quá trình học tập, công tác.

Cuối cùng, Con xin được tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Cha, Mẹ, xin được trân trọng cảm ơn các anh, chị, em và những người thân trong gia đình, trong họ tộc Nội, Ngoại đã luôn động viên, cổ vũ để tôi học tập, phấn đấu và trưởng thành trong cuộc sống và sự nghiệp. Cảm ơn Chồng và hai con thân yêu đã luôn quan tâm, động viên, khích lệ và là nguồn sức mạnh, là chỗ dựa vững chắc để tôi vượt qua mọi khó khăn, không ngừng phấn đấu trong suốt quá trình học tập, công tác và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, tháng      năm 2021

**NCS Hoàng Thị Thanh Nga**

## MỤC LỤC

<b>MỤC LỤC</b> .....	<b>i</b>
<b>DANH MỤC CÁC BẢNG</b> .....	<b>vi</b>
<b>DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ</b> .....	<b>ix</b>
<b>DANH MỤC SƠ ĐỒ</b> .....	<b>ix</b>
<b>DANH MỤC CÁC HÌNH</b> .....	<b>x</b>
<b>DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT</b> .....	<b>xi</b>
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. Đặc điểm một số hệ nhóm máu hồng cầu và ý nghĩa lâm sàng</b> .....	<b>3</b>
1.1.1. <i>Hệ nhóm máu ABO</i> .....	4
1.1.2. <i>Hệ nhóm máu Rh</i> .....	4
1.1.3. <i>Hệ nhóm máu Lewis</i> .....	5
1.1.4. <i>Hệ nhóm máu Kell</i> .....	5
1.1.5. <i>Hệ nhóm máu Kidd</i> .....	6
1.1.6. <i>Hệ nhóm máu MNS</i> .....	7
1.1.7. <i>Hệ nhóm máu Lutheran</i> .....	7
1.1.8. <i>Hệ nhóm máu Duffy</i> .....	8
1.1.9. <i>Hệ nhóm máu PIPK</i> .....	8
<b>1.2. Kháng thể bất thường</b> .....	<b>10</b>
1.2.1. <i>Khái niệm</i> .....	10
1.2.2. <i>Cơ chế sinh kháng thể bất thường</i> .....	10
1.2.3. <i>Các yếu tố ảnh hưởng đến việc sinh kháng thể bất thường</i> .....	11
1.2.4. <i>Các phản ứng truyền máu do kháng thể bất thường</i> .....	15
<b>1.3. Bệnh thalassemia</b> .....	<b>21</b>
1.3.1. <i>Định nghĩa</i> .....	21
1.3.2. <i>Phân loại</i> .....	22
1.3.2.1. <i>Phân loại theo thể bệnh và mức độ bệnh</i> .....	22

1.3.2.2. Phân loại bệnh theo nguyên tắc điều trị truyền máu .....	23
1.3.3. Cơ chế bệnh sinh.....	23
1.3.4. Điều trị.....	24
<b>1.4. Truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....</b>	<b>25</b>
1.4.1. Tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ở bệnh nhân thalassemia .....	25
1.4.2. Tỷ lệ kháng thể bất thường và tình hình truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia .....	27
1.4.3. Vấn đề cung cấp đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân .....	34
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>37</b>
<b>2.1. Đối tượng nghiên cứu .....</b>	<b>37</b>
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	38
2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu.....	38
2.1.4. Tiêu chuẩn lưu trữ đơn vị máu .....	39
2.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ thiếu máu .....	40
2.1.6. Tiêu chuẩn kết thúc một đợt điều trị .....	40
<b>2.2. Phương pháp nghiên cứu .....</b>	<b>40</b>
2.2.1. Mục tiêu 1: Xác định tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương .....	40
2.2.1.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.1.2. Mẫu và cách chọn mẫu .....	40
2.2.1.3. Các biến số nghiên cứu.....	41
2.2.1.4. Kỹ thuật thu thập số liệu .....	42
2.2.1.5. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	42
2.2.1.6. Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu mục tiêu 1 .....	42
2.2.1.7. Phương tiện nghiên cứu sử dụng trong mục tiêu 1 .....	44

2.2.2. Mục tiêu 2: Phân tích kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....	44
2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	44
2.2.2.2. Mẫu và cách chọn mẫu .....	44
2.2.2.3. Các biến số nghiên cứu .....	44
2.2.2.4. Kỹ thuật thu thập số liệu .....	45
2.2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	45
2.2.2.6. Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu mục tiêu II.....	51
2.2.2.7. Phương tiện nghiên cứu sử dụng trong mục tiêu II.....	53
<b>2.3. Xử lý số liệu.....</b>	<b>54</b>
<b>2.4. Đạo đức nghiên cứu .....</b>	<b>55</b>
<b>2.5. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu.....</b>	<b>56</b>
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu .....</b>	<b>57</b>
3.1.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu .....	57
3.1.2. Đặc điểm về tuổi và thể bệnh của đối tượng nghiên cứu.....	57
<b>3.2. Xác định tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ABO, Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, P1PK ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.....</b>	<b>58</b>
3.2.1. Hệ ABO.....	58
3.2.2. Hệ Rh .....	58
3.2.3. Hệ Lewis .....	59
3.2.4. Hệ Kell.....	60
3.2.5. Hệ Kidd.....	61
3.2.6. Hệ MNS .....	62
3.2.7. Hệ Lutheran .....	63
3.2.8. Hệ Duffy.....	64
3.2.9. Hệ P1PK.....	65
3.2.10. Một số kiểu hình nhóm máu hay gặp ở bệnh nhân thalassemia .....	66



<b>3.3. Phân tích kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....</b>	<b>66</b>
3.3.1. <i>Kết quả lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....</i>	66
3.3.2. <i>Hiệu quả truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....</i>	73
<b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>84</b>
<b>4.1. Bàn luận về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....</b>	<b>84</b>
4.1.1. <i>Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu .....</i>	84
4.1.2. <i>Đặc điểm về tuổi và thể bệnh của đối tượng nghiên cứu.....</i>	84
<b>4.2. Bàn luận về tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ABO, Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, P1PK ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.....</b>	<b>85</b>
4.2.1. <i>Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO gặp ở bệnh nhân thalassemia.....</i>	85
4.2.2. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Rh gặp ở bệnh nhân thalassemia.....</i>	86
4.2.3. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Lewis gặp ở bệnh nhân thalassemia ..</i>	88
4.2.4. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kell gặp ở bệnh nhân thalassemia .....</i>	89
4.2.5. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kidd gặp ở bệnh nhân thalassemia ....</i>	90
4.2.6. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ MNS gặp ở bệnh nhân thalassemia....</i>	91
4.2.7. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Lutheran gặp ở bệnh nhân thalassemia</i>	94
4.2.8. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Duffy gặp ở bệnh nhân thalassemia...</i>	94
4.2.9. <i>Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ PIPK gặp ở bệnh nhân thalassemia ..</i>	96
4.2.10. <i>Một số kiểu hình hay gặp ở bệnh nhân thalassemia .....</i>	96
<b>4.3. Bàn luận về kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia .....</b>	<b>97</b>
4.3.1. <i>Bàn luận về kết quả lựa chọn đơn vị máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia .....</i>	97

<i>4.3.2. Bàn luận về hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....</i>	<i>106</i>
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>120</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>122</b>
<b>CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN .....</b>	<b>123</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>	<b>124</b>

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Đặc điểm một số kháng thể có ý nghĩa lâm sàng .....	9
Bảng 1.2. Bảng tính lượng máu cần truyền .....	25
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và thể bệnh của đối tượng nghiên cứu (n=240) .	57
Bảng 3.2. Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e của hệ nhóm máu Rh (n=240)..	58
Bảng 3.3. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Rh (n=240).....	59
Bảng 3.4. Tỷ lệ kháng nguyên Le <sup>a</sup> và Le <sup>b</sup> của hệ nhóm máu Lewis (n=240)	59
Bảng 3.5. Tỷ lệ kháng nguyên K và k của hệ nhóm máu Kell (n=240) .....	60
Bảng 3.6. Tỷ lệ kháng nguyên Jk <sup>a</sup> , Jk <sup>b</sup> của hệ nhóm máu Kidd (n=240).....	61
Bảng 3.7. Tỷ lệ kháng nguyên M, N, S, s, Mi <sup>a</sup> của hệ nhóm máu MNS (n=240) .....	62
Bảng 3.8. Tỷ lệ kháng nguyên Lu <sup>a</sup> , Lu <sup>b</sup> của hệ nhóm máu Lutheran (n=240) .....	63
Bảng 3.9. Tỷ lệ kháng nguyên Fy <sup>a</sup> , Fy <sup>b</sup> của hệ nhóm máu Duffy (n=240) ...	64
Bảng 3.10. Tỷ lệ kháng nguyên P <sub>1</sub> của hệ nhóm máu P1PK (n=240).....	65
Bảng 3.11. Một số kiểu hình nhóm máu hay gặp ở bệnh nhân thalassemia ..	66
Bảng 3.12. Số lượng kiểu hình và kháng nguyên âm tính trung bình của một bệnh nhân (n=142) .....	67
Bảng 3.13. Khả năng tìm được người hiến máu trong ngân hàng máu dự bị có các kháng nguyên hồng cầu hòa hợp với bệnh nhân (n=142) .....	67
Bảng 3.14. Khả năng tìm được người hiến máu hòa hợp trong ngân hàng máu dự bị đối với một số tổ hợp kháng nguyên âm tính thường gặp ở bệnh nhân thalassemia .....	68
Bảng 3.15. Tình hình huy động người hiến máu .....	68
Bảng 3.16. Tỷ lệ đáp ứng đơn vị khối hồng cầu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu .....	70

Bảng 3.17. Số lượng đơn vị khối hồng cầu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu đã lựa chọn được cho bệnh nhân.....	70
Bảng 3.18. Tình hình chọn đơn vị máu cho bệnh nhân theo số lượng kháng nguyên hồng cầu hòa hợp.....	70
Bảng 3.19. Tình hình chọn đơn vị máu cho bệnh nhân theo số lượng kháng nguyên hồng cầu không hòa hợp .....	71
Bảng 3.20. Kết quả chọn đơn vị máu hòa hợp theo một số tổ hợp kháng nguyên âm tính thường gặp ở bệnh nhân thalassemia .....	72
Bảng 3.21. Kết quả phản ứng hòa hợp ở 3 điều kiện.....	73
Bảng 3.22. Mức độ thiếu máu của bệnh nhân thalassemia (n=142).....	73
Bảng 3.23. Một số chỉ số hóa sinh của bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị (n=142).....	74
Bảng 3.24. Khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu (n=142) .....	76
Bảng 3.25. Phản ứng truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (n=142).....	77
Bảng 3.26. Tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể bất thường trước khi thực hiện truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (n=142) .....	77
Bảng 3.27. Tỷ lệ bệnh nhân sinh kháng thể bất thường sau truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (n=142).....	78
Bảng 3.28. Theo dõi sinh kháng thể bất thường ở những bệnh nhân truyền máu không hòa hợp hoàn toàn kháng nguyên hồng cầu .....	78
Bảng 3.29. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 1 .....	79
Bảng 3.30. Kết quả lựa chọn và truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 1 (từ 6/2014 đến 4/2020) .....	80
Bảng 3.31. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO của bệnh nhân số 2 .....	81

Bảng 3.32. Kết quả lựa chọn và truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 2 (từ 4/2012 đến 4/2020) .....	81
Bảng 3.33. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 3 .....	82
Bảng 3.34. Kết quả lựa chọn và truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 3 (từ 8/2015 đến 4/2020) .....	83
Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ Rh ở bệnh nhân thalassemia .....	86
Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ Rh ở bệnh nhân thalassemia và người hiến máu .....	87
Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ một số kiểu hình của hệ Rh ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu .....	87
Bảng 4.4. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Lewis ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu .....	88
Bảng 4.5. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kidd ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu .....	90
Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên .....	92
Bảng 4.7. So sánh tỷ lệ một số kiểu hình của hệ MNS ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu.....	93
Bảng 4.8. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình .....	95
Bảng 4.8. Tỷ lệ một số kháng nguyên âm tính ở người hiến máu .....	104
Bảng 4.9. Số lượng đơn vị máu cần chọn ngẫu nhiên .....	105
Bảng 4.10. So sánh sự thay đổi lượng huyết sắc tố trước và sau truyền máu ở bệnh nhân thalassemia.....	107

## **DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ**

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu (n=240) .....	57
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các nhóm máu hệ ABO (n=240) .....	58
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Lewis (n=240).....	60
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Kell (n=240).....	61
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Kidd (n=240) .....	62
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu MNS (n=240).....	63
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Lutheran (n=240) .....	64
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Duffy (n=240).....	65
Biểu đồ 3.9. Một số khó khăn khi huy động người hiến máu dự bị .....	69
Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi lượng huyết sắc tố của bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị (n=142).....	74
Biểu đồ 3.11. Tổng thể tích máu phải truyền trong một đợt điều trị của một bệnh nhân (ml) (n=142) .....	75
Biểu đồ 3.12. Thể tích máu truyền/ kg cân nặng trong một đợt điều trị của một bệnh nhân (ml/ kg) (n=142) .....	76

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2.1. Quy trình lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.....	47
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu .....	56

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Cơ chế sinh kháng thể chống D ở sản phụ Rh(D) âm .....	11
Hình 1.2. Phương trình của Giblett.....	12
Hình 1.3. Phương trình của Christopher A. Tormey .....	13

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AABB	American Association of Blood Bank (Hiệp hội Ngân hàng máu Mỹ)
AHG	Anti human globulin (kháng globulin người)
Bilirubin GT	Bilirubin gián tiếp
BN	Bệnh nhân
BS	Bác sĩ
BV	Bệnh viện
ĐV	Đơn vị
IAT	Indirect antihuman globulin (kháng globulin gián tiếp)
ISBT	International Society of Blood Transfusion (Hội Truyền máu quốc tế)
Hb	Hemoglobin
HC	Hồng cầu
Hct	Hematocrit
HHKNHC	Hòa hợp kháng nguyên hồng cầu
KH	Kiểu hình
KHC	Khối hồng cầu
KN	Kháng nguyên
KT	Kháng thể
KTBT	Kháng thể bất thường
LDH	Lactatdehydrogenase
NHM	Người hiến máu
NST	Nhiễm sắc thể
PU	Phản ứng
PUHH	Phản ứng hòa hợp
Viện HHTMTW	Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một bệnh lý di truyền phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam [1], [2], [3]. Nguyên nhân gây bệnh là do sự mất cân bằng của chuỗi globin, các chuỗi globin bị dư thừa dẫn đến sinh hồng cầu không hiệu quả, thiếu máu, biến dạng xương và tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa [4].

Hiện nay, truyền máu và thải sắt sớm, định kỳ là phương pháp điều trị chính, hiệu quả nhất và có thể cải thiện được chất lượng sống cho bệnh nhân (BN) thalassemia [1]. Truyền máu nhiều lần là một trong những nguyên nhân chính sinh ra kháng thể bất thường (KTBT), dẫn đến phản ứng (PU) truyền máu và truyền máu không hiệu quả cho BN. Khi BN có KTBT thì việc tìm kiếm các đơn vị máu tương thích rất khó khăn, có thể gây chậm trễ truyền máu cho BN ở những lần truyền máu tiếp theo do không tìm được đơn vị máu hòa hợp. Truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (HHKNHC) là một biện pháp tối ưu giúp giảm tỷ lệ sinh KTBT, hồng cầu (HC) người cho truyền vào sẽ được tồn tại trong lòng mạch mà không bị phá hủy bởi các KTBT, nhờ vậy sẽ giúp cho BN giảm được cả số lần truyền máu, số lần vào viện và tình trạng ứ sắt do truyền máu [1], [5].

Hiện nay, truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia đã và đang được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới. Tại Mỹ, tác giả Daniel đã thực hiện một nghiên cứu kéo dài 13 năm (từ 1993 đến 2006) để đánh giá hiệu quả của việc truyền máu HHKNHC trên BN thalassemia và BN bị bệnh lý huyết sắc tố tại Colorado; Tác giả đã cho thấy: những BN được xác định nhóm máu hệ ABO, hệ Rh (D, C, c, E, e), hệ Kell (K, k), hệ Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), hệ Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), hệ Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), hệ MNS (M, N, S, s) và thực hiện truyền máu hòa hợp những kháng nguyên (KN) của các hệ nhóm máu này thì chỉ có 3,85% BN sinh KTBT, giảm 50% so với nhóm BN chỉ được truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO, Rh(D) ở giai đoạn trước đó [6]. Nghiên cứu của tác giả

Ameen và các đồng nghiệp (2009) tại Ả rập cũng đã cho thấy BN được truyền máu hòa hợp KN của hệ Rh (D, C, c, E, e) và Kell (K) thì thấy tỷ lệ sinh KTBT là 23,6% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN chỉ được truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO và Rh(D) [7].

Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (HHTMTW), với sự ra đời của ngân hàng máu dự bị vào năm 2007 đã cung cấp cơ sở dữ liệu để lựa chọn những người hiến máu có kiểu hình (KH) phù hợp, từ đó sản xuất được các bộ panel hồng cầu sàng lọc và định danh KTBT cung cấp cho toàn quốc giúp đảm bảo an toàn truyền máu về mặt miễn dịch cho người bệnh. Cũng nhờ có ngân hàng máu dự bị mà việc lựa chọn và truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia đã bắt đầu được thực hiện từ năm 2011 và ngày càng được mở rộng. Với việc thực hiện đầy đủ xét nghiệm sàng lọc, định danh KTBT trước truyền máu và lựa chọn, truyền máu HHKNHC cho BN, tỷ lệ KTBT ở BN thalassemia đã giảm rõ rệt, cụ thể: tỷ lệ KTBT ở BN thalassemia giai đoạn 2009 – 2011 là 13,8% [8], giai đoạn 2011-2013 là 10,6% [9], giai đoạn 2013 – 2015 là 5,7% [10] và bước đầu đã mang lại kết quả điều trị cho người bệnh. Để đánh giá một cách đầy đủ hiệu quả của phương pháp này, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “*Nghiên cứu hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện HHTMTW*” với hai mục tiêu sau:

- 1. *Xác định tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ABO, Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, PIPK ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.***
- 2. *Phân tích kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia.***

## **Chương 1.** **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Đặc điểm một số hệ nhóm máu hồng cầu và ý nghĩa lâm sàng**

Năm 1900, nhà bác học vĩ đại Karl Landsteiner (1868 - 1943) đã phát hiện ra hệ nhóm máu ABO, đây là hệ nhóm máu đầu tiên được phát hiện ở người và cũng là hệ nhóm máu đóng vai trò quan trọng nhất trong thực hành truyền máu [5], [11], [12], [13].

Năm 1940, hệ nhóm máu Rh đã được Karl Landsteiner, Alex Wiener, Philip Levine, R. E. Stetson, Mourant phát hiện. Sự phát hiện ra nhóm máu hệ Rh đã lý giải được nguyên nhân của phần lớn các PU truyền máu trước đó mặc dù BN đã được truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO. Sự phát hiện ra hệ nhóm máu Rh cũng đã giải thích được cơ chế gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh là do bất đồng nhóm máu hệ Rh giữa mẹ và thai nhi [11], [12], [13].

Những năm tiếp theo, nhiều hệ thống nhóm máu HC đã lần lượt được phát hiện như: hệ Kell (1946), hệ Lewis (1946), hệ Duffy (1950), hệ Kidd (1951)... Đặc biệt, những năm gần đây, với sự phát triển rất mạnh mẽ của khoa học công nghệ, với những tiến bộ vượt bậc trong lĩnh vực sinh học phân tử mà nhiều hệ nhóm máu mới đã được phát hiện như Forssman, Junior, Langereis, Vel và CD59 [5]. Tại thời điểm tháng 6 năm 2021, Hội Truyền máu quốc tế (ISBT) đã công nhận có 43 hệ thống nhóm máu với 376 kháng nguyên hồng cầu khác nhau [14]. Một hệ thống nhóm máu được gọi là có ý nghĩa lâm sàng khi kháng thể (KT) của nó gây giảm đời sống của HC người cho trong lòng mạch của người bệnh và có bằng chứng của việc tan máu hoặc gây bệnh vàng da tan huyết ở thai nhi và trẻ sơ sinh [15], [16], [17]. Dưới đây là một số hệ thống nhóm máu HC được coi là có ý nghĩa quan trọng trong thực hành truyền máu.

### **1.1.1. Hệ nhóm máu ABO**

Là hệ thống nhóm máu đầu tiên được phát hiện ở người và là hệ thống nhóm máu quan trọng nhất trong thực hành truyền máu. Hệ nhóm máu ABO gồm có bốn nhóm chính là: nhóm A, nhóm B, nhóm AB và nhóm O [5], [12].

Kháng nguyên của hệ ABO thường xuất hiện sớm khi bào thai được từ 5 đến 6 tuần tuổi, nhưng phải từ 2 đến 4 tuổi thì các KN này mới được phát triển hoàn thiện. Các KN của hệ nhóm máu ABO có tính ổn định, có thể yếu đi ở người già và trong một số trường hợp bệnh lý như lơ xê mi cấp, u lympho... [11], [12], [13], [18], [19].

Kháng thể chống A và chống B của hệ ABO là KT tự nhiên, có bản chất là IgM. Các KT này xuất hiện ở cá thể ngay sau khi sinh và tăng dần hiệu giá, đạt mức cực đại khi trẻ từ 5 đến 10 tuổi, sau đó ổn định và đến già thì giảm dần hiệu giá. Kháng thể miễn dịch chống A và chống B có thể gặp trong những trường hợp có bất đồng nhóm máu mẹ con hoặc do truyền nhầm nhóm máu hệ ABO [11], [12], [13], [18], [19].

Hệ nhóm máu ABO là hệ nhóm máu quan trọng nhất trong thực hành truyền máu. Hậu quả của truyền nhầm nhóm máu hệ ABO là rất nghiêm trọng. Hồng cầu của người cho có thể bị ngưng kết trực tiếp bởi các KT có sẵn trong huyết thanh của người nhận và với sự có mặt của bổ thể sẽ gây tan máu cấp trong lòng mạch. Nếu không được xử trí kịp thời có thể nguy hiểm đến tính mạng người bệnh [12], [13], [18], [19].

### **1.1.2. Hệ nhóm máu Rh**

Hệ nhóm máu Rh là hệ thống nhóm máu quan trọng thứ hai trong thực hành truyền máu, chỉ đứng sau hệ nhóm máu ABO. Cho đến nay đã có khoảng 55 kháng nguyên khác nhau của hệ nhóm máu Rh đã được phát hiện, 5 kháng nguyên quan trọng nhất của hệ Rh là D, C, c, E, e. Các kháng nguyên D, C, c, E, e của hệ Rh đều có khả năng gây miễn dịch tạo ra các KT tương

ứng, tuy nhiên tính sinh miễn dịch của kháng nguyên D là mạnh nhất [12], [18], [19], [20].

Kháng thể của hệ nhóm máu Rh hầu hết là KT miễn dịch, có bản chất là IgG. Trên lâm sàng, các KT của hệ Rh có thể gây PU tan máu mức độ nặng do truyền máu không hòa hợp hoặc có thể gây bệnh vàng da tan máu ở trẻ sơ sinh mức độ nặng khi giữa mẹ và con có sự bất đồng các KN của hệ Rh [12], [18], [19], [20].

### **1.1.3. Hệ nhóm máu Lewis**

Các KN của hệ Lewis không được sinh tổng hợp từ tế bào HC, các KN này được tạo ra bởi các tế bào của tổ chức và được tiết vào các dịch của cơ thể và huyết tương, sau đó được hấp phụ lên màng hồng cầu [13], [21].

Các KT của hệ Lewis thường có bản chất IgM, thích hợp hoạt động ở dải nhiệt độ từ 4<sup>0</sup>C đến 22<sup>0</sup>C [13], [21]. Đây là hệ nhóm máu ít có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên trong một số trường hợp, kháng thể của hệ Lewis có thể gắn với bề mặt và gây tan máu ở mức độ nhẹ. Kháng thể của hệ Lewis hiếm khi gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh trong trường hợp có bất đồng hệ nhóm máu hệ Lewis giữa mẹ và con [19], [13], [21].

### **1.1.4. Hệ nhóm máu Kell**

Hiện nay người ta đã phát hiện được 35 kháng nguyên khác nhau của hệ nhóm máu Kell, trong đó 2 kháng nguyên chính của hệ Kell là K và k, đây là hai KN có ý nghĩa nhiều trong thực hành truyền máu. Kháng nguyên K và k có tính sinh miễn dịch cao và dễ bị phá hủy bởi nhiệt. Kháng nguyên K gặp với tỷ lệ khoảng 10% ở người da trắng, rất hiếm gặp ở người châu Á và Việt Nam [19], [20], [22], [23], [24], [25], [26]. Kháng nguyên k là một KN có tần suất xuất hiện cao gặp với tỷ lệ 99,8% ở người da trắng và 100% ở người Việt Nam [19], [20], [22], [23], [24], [25], [26].

Kháng thể chống K có bản chất là IgG, là KTBT gặp phổ biến ở người

châu Âu, nhưng rất hiếm gặp ở người Đông Nam Á và Việt Nam. Kháng thể chống k có đặc tính giống với KT chống K nhưng rất hiếm gặp. Kỹ thuật tốt nhất để phát hiện KT này là kỹ thuật kháng globulin gián tiếp [19], [20], [22].

Hệ thống nhóm máu Kell đóng một vai trò rất quan trọng trong thực hành truyền máu do KT chống K miễn dịch có PU rất mạnh với HC mang kháng nguyên K và gây tan máu trong lòng mạch khi BN được truyền máu không hòa hợp. Sự bất đồng nhóm máu hệ Kell giữa mẹ và thai nhi cũng có thể gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh [19], [20], [22].

### **1.1.5. Hệ nhóm máu Kidd**

Hệ nhóm máu Kidd gồm hai kháng nguyên chính là  $Jk^a$  và  $Jk^b$ . Khả năng sinh miễn dịch của kháng nguyên  $Jk^a$  và  $Jk^b$  thấp, nhất là  $Jk^b$  [20], [22].

Các KN của hệ Kidd đóng vai trò là protein vận chuyển urê xuyên màng. Những cá thể mà hồng cầu mang các kiểu hình  $Jk(a+b+)$ ,  $Jk(a+b-)$  và  $Jk(a-b+)$  của hệ Kidd thường sẽ bị trương lên và bị ly giải nhanh chóng bởi dung dịch 2M urea, còn những HC có kiểu hình  $Jk(a-b-)$  sẽ không bị phân hủy bởi dung dịch 2M urea [20].

Kháng thể chống  $Jk^a$  và kháng thể chống  $Jk^b$  hầu hết là KT miễn dịch, có bản chất là IgG, gắn rất tốt với bổ thể. Kháng thể chống  $Jk^3$  là KT miễn dịch, gặp ở người có kiểu hình  $Jk(a-b-)$ , KT này PU với cả HC của các cá thể mang kiểu hình  $Jk(a+b-)$ ,  $Jk(a-b+)$  và  $Jk(a+b+)$  [19], [20], [22].

Kháng thể của hệ Kidd có thể gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh và gây tai biến truyền máu muộn cho người bệnh khi được truyền máu không hòa hợp hệ Kidd. Các KT của hệ Kidd là kháng thể phụ thuộc liều và có xu hướng giảm dần hiệu giá theo thời gian, do vậy thường không được phát hiện khi làm xét nghiệm hòa hợp. Có thể gặp những trường hợp BN bị tan máu cấp do KT của hệ Kidd trong trường hợp BN có đáp ứng miễn dịch thứ phát, thường gặp ở những người đã được truyền máu nhiều lần [19], [20], [22].

### **1.1.6. Hệ nhóm máu MNS**

Kháng nguyên hệ MNS thường xuất hiện sớm ngay sau khi sinh và là kháng nguyên dễ bị phá hủy bởi enzym. Các KN chính của hệ MNS là M, N, S, s và Mi<sup>a</sup> [20], [22]. Kháng nguyên Mi<sup>a</sup> gặp với tỷ lệ khoảng 10% ở người Việt Nam nhưng rất hiếm gặp ở người da trắng [20], [23].

Kháng thể chống M và chống N thường có bản chất là IgM, hiếm khi là IgG, thích hợp hoạt động ở điều kiện 4<sup>0</sup>C đến 22<sup>0</sup>C, kháng thể chống M và chống N thường là KT phụ thuộc liều và ít gây PU truyền máu cũng như bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh [19], [20], [22].

Kháng thể chống S và chống s thường có bản chất là IgG, thích hợp hoạt động ở 37<sup>0</sup>C. Kháng thể chống S và chống s có thể gây PU truyền máu và bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu mẹ, con [19], [20], [22].

Kháng thể chống Mi<sup>a</sup> hầu hết có bản chất là IgG và gây PU truyền máu nghiêm trọng. Kháng thể chống Mi<sup>a</sup> gặp khá phổ biến ở vùng Đông Nam Á và Việt Nam. Kháng thể này có thể gây PU tan máu cấp trong lòng mạch và gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh mức độ nặng do bất đồng nhóm máu mẹ, con [19], [20], [22].

### **1.1.7. Hệ nhóm máu Lutheran**

Lutheran là một hệ nhóm máu phức tạp với 20 kháng nguyên khác nhau. Kháng nguyên của hệ Lutheran có cấu trúc là các phân tử glycoprotein, nó bám dính vào chất nền ngoại bào glycoprotein laminin. Hai kháng nguyên quan trọng nhất của hệ Lutheran là Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup> [20].

Kháng thể chống Lu<sup>a</sup> có bản chất là IgM, một số là IgG. Nét đặc trưng của KT chống Lu<sup>a</sup> là gây ngưng kết HC không hoàn toàn, thường còn nhiều HC tự do, KT này ít khi gây tai biến truyền máu nhưng lại gây bệnh vàng da tan máu mức độ nhẹ ở trẻ sơ sinh. Kháng thể chống Lu<sup>b</sup> có bản chất là IgG và

IgM, thích hợp hoạt động ở nhiệt độ phòng hoặc 37<sup>0</sup>C, kháng thể chống Lu<sup>b</sup> có thể gây tai biến truyền máu nhưng thường nhẹ và cũng gây bệnh vàng da tan máu ở trẻ sơ sinh ở mức độ nhẹ [20], [27], [28].

#### **1.1.8. Hệ nhóm máu Duffy**

Các KN của hệ nhóm máu Duffy thường xuất hiện sớm và phát triển ngay sau khi sinh. Hai KN chính của hệ nhóm máu Duffy là Fy<sup>a</sup> và Fy<sup>b</sup>, các KN này dễ bị phá hủy bởi enzym. Glycoprotein của hệ nhóm máu Duffy là một thụ thể của ký sinh trùng sốt rét thể Plasmodium vivax, do vậy HC của người Châu Phi với kiểu hình Fy(a-b-) (68%) có khả năng chống lại sự xâm nhập của ký sinh trùng sốt rét thể Plasmodium vivax [19], [20], [22].

Kháng thể chống Fy<sup>a</sup> và KT chống Fy<sup>b</sup> là KT miễn dịch, có bản chất là IgG và thích hợp hoạt động ở 37<sup>0</sup>C. Các KT của hệ Duffy không PU' với HC đã được xử lý bằng enzym [20], [22]. Các KT chống Fy<sup>a</sup> và Fy<sup>b</sup> có thể gây PU' tan máu muện và có thể gây bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh với các mức độ khác nhau [19], [20], [22].

#### **1.1.9. Hệ nhóm máu P1PK**

Kháng nguyên P<sub>1</sub> biểu hiện sớm từ tuần thứ 12 của thai kì, tuy nhiên biểu hiện yếu trên các tế bào HC của trẻ sơ sinh, trên tế bào HC của phôi và chỉ biểu hiện mạnh ở tế bào HC của người trưởng thành [13], [22], [29].

Kháng thể của hệ nhóm máu P1PK thường là IgM, một số ít là IgG. Kháng thể chống P<sub>1</sub> thường là một KT yếu và thích hợp hoạt động ở điều kiện 4 – 22<sup>0</sup>C, hiếm khi gây PU' truyền máu hoặc bệnh vàng da tan huyết ở trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu mẹ con. Tuy nhiên, một số trường hợp KT chống P<sub>1</sub> đã được báo cáo là phản ứng ở 37<sup>0</sup>C, kết hợp với bổ thể và gây ra PU' tan máu cấp và muện [13], [22], [29].



**Bảng 1.1. Đặc điểm một số kháng thể có ý nghĩa lâm sàng [20]**

Kháng thể	Nhiệt độ và kỹ thuật phát hiện	Globulin miễn dịch	Phản ứng tan máu	Tan máu ở trẻ sơ sinh
Chống D	37°C, kháng globulin gián tiếp (IAT), tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	Hầu hết là IgG	Có	Có
Chống C	37°C, IAT, tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	IgG (một số ít là IgM)	Có	Nhẹ
Chống E	37°C, IAT, tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	IgG và IgM	Có	Nhẹ
Chống c	37°C, IAT, tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	IgG (một số ít là IgM)	Có	Có
Chống e	37°C, IAT, tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	IgG (một số ít là IgM)	Có	Nhẹ (hiếm)
Chống M	4°C, nhiệt độ phòng, một số thích hợp hoạt động ở điều kiện IAT, nhạy cảm với enzym	IgM (một số ít là IgG)	Có (hiếm)	Có (hiếm)
Chống N	4°C, nhiệt độ phòng, một số thích hợp hoạt động ở điều kiện IAT, nhạy cảm với enzym	IgM (hiếm khi là IgG)	Có (hiếm)	Có (hiếm)
Chống S	Nhiệt độ phòng, IAT, độ nhạy với enzym thay đổi	IgG	Có (hiếm)	Có (hiếm)
Chống s	IAT, độ nhạy với enzym thay đổi	IgG (một số ít là IgM)	Có (nhẹ và hiếm)	Có (hiếm)
Chống Mi <sup>a</sup>	Nhiệt độ phòng, IAT, nhạy cảm với papain/ficin	IgG (một số ít là IgM)	Có	Có
Chống K	37°C, IAT	Phổ biến là IgG	Có	Có
Chống k	37°C, IAT	Phổ biến là IgG	Có	Có
Chống Fy <sup>a</sup>	37°C, IAT	IgG (hiếm khi là IgM)	Có	Có (hiếm)
Chống Fy <sup>b</sup>	37°C, IAT	IgG (hiếm khi là IgM)	Có	Nhẹ (hiếm)
Chống Jk <sup>a</sup>	37°C, IAT, tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	Hầu hết là IgG	Có	Có (hiếm)
Chống Jk <sup>b</sup>	37°C, IAT, tăng phản ứng khi xử lý bởi enzym	Hầu hết là IgG	Có	Nhẹ (hiếm)
Chống Le <sup>a</sup>	Nhiệt độ phòng, 37°C, IAT, enzym	Hầu hết là IgM	Có (hiếm)	Có (hiếm)
Chống Le <sup>b</sup>	Nhiệt độ phòng, 37°C, IAT, men	Hầu hết là IgM	Có (hiếm)	Có (hiếm)
Chống P <sub>1</sub>	4°C, nhiệt độ phòng (hiếm khi ở 37°C)	IgM (một số ít là IgG)	Có (hiếm)	Có (hiếm)
Chống Lu <sup>a</sup>	Nhiệt độ phòng, 37°C, IAT	IgM và IgG	Có (hiếm)	Có (Nhẹ)
Chống Lu <sup>b</sup>	Nhiệt độ phòng, 37°C, IAT	IgM và IgG	Có (Nhẹ)	Có (Nhẹ)

## 1.2. Kháng thể bất thường

### 1.2.1. Khái niệm

Kháng thể bất thường là những kháng thể không có trong huyết thanh của người bình thường, kháng thể này chỉ xuất hiện sau khi cơ thể người bệnh được cảm nhiễm bởi hồng cầu người cho trong trường hợp truyền máu không hòa hợp KN nhóm máu hoặc được cảm nhiễm bởi hồng cầu của con trong trường hợp có bất đồng nhóm máu giữa mẹ và thai nhi [5], [18], [30].

Kháng thể bất thường là những kháng thể đồng loài thuộc các hệ nhóm máu ngoài hệ ABO (Ví dụ: KT chống D, chống E, chống c của hệ Rh, KT chống Fy<sup>b</sup>, KT chống S, KT chống Mi<sup>a</sup> của hệ MNS...).

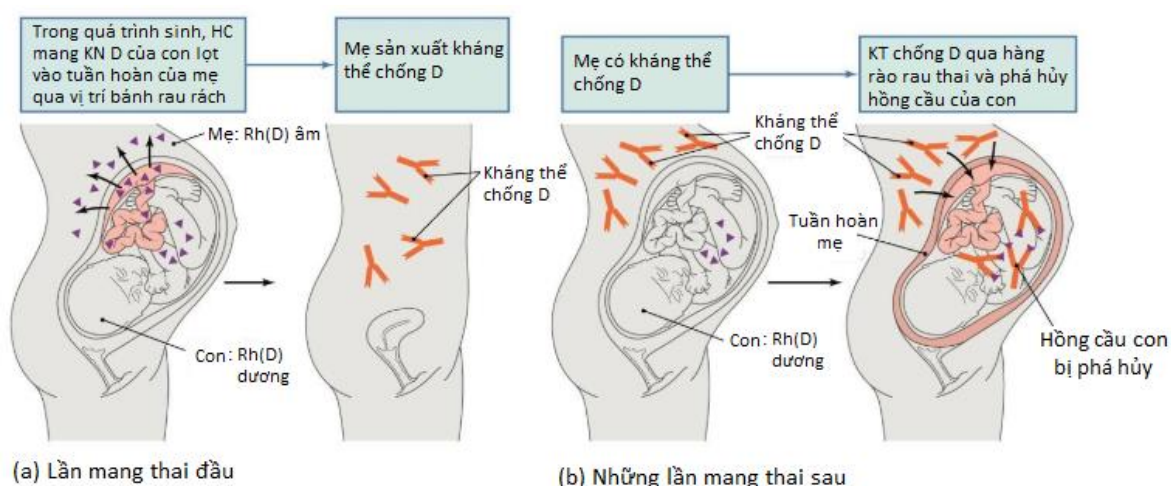
### 1.2.2. Cơ chế sinh kháng thể bất thường

- Thông qua quá trình truyền máu:

Các KN có trên bề mặt HC của người cho, nhưng lại không có trên bề mặt HC của người bệnh, HC của người cho mang các KN lạ này được truyền vào cơ thể người bệnh sẽ kích thích cơ thể người bệnh sinh KT đặc hiệu chống lại các KN này. Các KTBT có thể có bản chất là IgM, gây ngưng kết trực tiếp HC của người cho và gây PU tan máu cấp trong lòng mạch hoặc chúng cũng có thể có bản chất là IgG, được cảm nhiễm lên bề mặt HC của người cho và gây PU tan máu muộn [31].

- Thông qua quá trình mang thai và sinh đẻ:

Trường hợp này xảy ra khi các tế bào HC của thai nhi mang các KN được di truyền từ người cha nhưng không có trên bề mặt HC của người mẹ. Trong quá trình chuyển dạ nếu HC của con lọt vào hệ tuần hoàn của mẹ sẽ kích thích hệ miễn dịch của mẹ tạo ra các KT đặc hiệu chống lại các KN này. Các KT được tạo thành thường có bản chất là IgG, có thể lọt qua được hàng rào nhau thai và có thể gây bệnh vàng da tan huyết cho những đứa trẻ ở những lần mang thai tiếp theo nếu những đứa trẻ này có bất đồng KN nhóm máu đó với người mẹ [31].



**Hình 1.1. Cơ chế sinh kháng thể chống D ở sản phụ Rh(D) âm [32]**

### 1.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến việc sinh kháng thể bất thường

- Sự không hòa hợp KN nhóm máu HC: Sự bất đồng KN nhóm máu HC giữa người cho và người nhận hoặc bất đồng KN nhóm máu giữa mẹ và thai nhi là điều kiện tiên quyết bắt buộc phải có [31]. Nghiên cứu của tác giả Sylvia và cộng sự (2000) tại Mỹ cho thấy sự khác biệt về kháng nguyên C, Fy<sup>b</sup>, S và K giữa BN thalassemia là người Châu Á với những người hiến máu (NHM) da trắng là nguyên nhân dẫn tới các KT chống lại các KN này chiếm tới 38% tổng số KTBT. Tỷ lệ kháng nguyên C, Fy<sup>b</sup>, S và K ở BN thalassemia lần lượt là 35%, 20%, 20% và 1%, trong khi đó tỷ lệ các KN này ở NHM da trắng là 77,8%, 78,7%, 51,4% và 9% ( $p < 0,001$ ) [33]. Một nghiên cứu khác của tác giả Karina Yazdanbakhsh (2012) cho thấy: ở Uganda và Jamaica, tại đây NHM và BN có sự đồng nhất về chủng tộc thì tỷ lệ KTBT chỉ dao động từ 2,6% đến 6,1%, tuy nhiên khi NHM và BN có sự khác biệt về chủng tộc thì tỷ lệ KTBT có thể tăng lên tới từ 20% đến 50%. Nghiên cứu cũng cho thấy, sự khác biệt giữa BN thalassemia da đen và NHM da trắng về kháng nguyên C (27% và 68%), kháng nguyên E (20% và 29%), kháng nguyên K (2% và 9%), kháng nguyên Fy<sup>a</sup> (10% và 66%), Jk<sup>b</sup> (49% và 74%) và kháng nguyên S

(31% và 51%) dẫn tới các KT này xuất hiện khá phổ biến ở BN thalassemia [34].

- Tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu: Tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu là rất khác nhau giữa các KN của các hệ nhóm máu và giữa các KN trong cùng một hệ nhóm máu [31], [35], [36].

Tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu là một yếu tố quan trọng để xác định xem liệu một người được truyền các tế bào HC mang KN lạ thì cơ thể người đó có phát triển thành KT tương ứng hay không.

Việc ước tính khả năng sinh KT của KN nhóm máu đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Công trình đầu tiên phải nhắc đến là của tác giả Giblett, chính bà là người đã đưa ra phương trình tính toán kinh điển về khả năng sinh KT của các KN nhóm máu mà cho đến nay vẫn đang được áp dụng [37].

$\text{Tính sinh miễn dịch của kháng nguyên Y} = (\text{KT chống Y} \times P_K) \div (\text{KT chống K} \times P_{\text{kháng nguyên Y}})$
--

KT chống Y	Số lượng kháng thể chống lại kháng nguyên Y
$P_{\text{kháng nguyên Y}}$	Xác suất phơi nhiễm với kháng nguyên Y, bằng số người không mang kháng nguyên Y chia cho số người mang kháng nguyên Y (sử dụng dữ liệu về tần số kháng nguyên trong quần thể)
KT chống K	Số lượng kháng thể chống lại kháng nguyên K
$P_K$	Xác suất phơi nhiễm với kháng nguyên K, bằng số cá thể không mang kháng nguyên K chia cho số người mang kháng nguyên K.

**Hình 1.2. Phương trình của Giblett  
về tính sinh miễn dịch của các KN hồng cầu [37]**

Theo phương pháp này, tác giả đã công bố tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu theo thứ tự như sau:  $D > K > E > V > C^w > c > Le^a > Lu^a > Fy^a > C > Jk^a > P_1 > M > e > Le^b > S > s > N > Fy^b > Jk^b$  [37].

Sau Giblett, nhiều tác giả đã nghiên cứu về tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu HC và có điều chỉnh phương trình Giblett cho phù hợp. Tác giả Christopher A. Tormey đã đưa ra một số điều chỉnh: thứ nhất là thêm một hệ số hiệu chỉnh cho tỷ lệ xuất hiện của KT dựa vào phương trình của Giblett [37], thứ hai là chỉ tính khả năng sinh KT của các KN nhóm máu ở nam giới để loại bỏ các KT liên quan đến thai nghén, thứ ba là loại trừ các KT chỉ phản ứng ở nhiệt độ phòng để giảm thiểu sự gây nhiễu của các KT tự nhiên [38]. Tác giả Christopher A. Tormey đã cho thấy khi áp dụng các hiệu chỉnh này thì tính sinh miễn dịch của một số KN tăng gấp 3 đến 5 lần ( $Jk^a$ ,  $C^w$ ,  $Lu^a$ ) khi được so sánh với phương pháp tính toán truyền thống [38].

$$\text{Tính sinh miễn dịch của kháng nguyên Y} = \frac{[(KT \text{ chống Y} \div FP_{KT \text{ chống Y}}) \times P_K] \div [(KT \text{ chống K} \div FP_{KT \text{ chống K}}) \times P_{\text{kháng nguyên Y}}]}{}$$

KT chống Y	Số lượng KT chống lại kháng nguyên Y mà KT này hoạt động ở điều kiện 37°C và/hoặc kháng globulin người (AHG), KT này không liên quan đến chữa, để
$P_{\text{kháng nguyên Y}}$	Xác suất phơi nhiễm với kháng nguyên Y, bằng số người không mang kháng nguyên Y chia cho số người mang kháng nguyên Y (sử dụng dữ liệu về tần số kháng nguyên trong quần thể)
$FP_{KT \text{ chống Y}}$	Tỷ lệ cá thể có KT bền vững chống lại kháng nguyên Y. Tỷ lệ KT bền vững này được tính bằng tỷ lệ KT bền vững đặc hiệu trên tổng số KT đặc hiệu. Giá trị này được lấy từ một nghiên cứu trước đây trên quần thể bệnh nhân này.
KT chống K	Số lượng kháng thể chống lại kháng nguyên K
$P_K$	Xác suất phơi nhiễm với kháng nguyên K, bằng số cá thể không mang kháng nguyên K chia cho số người mang kháng nguyên K.
$FP_{KT \text{ chống K}}$	Tỷ lệ cá thể có KT chống K bền vững. Giá trị này được lấy từ một nghiên cứu trước đây trên quần thể bệnh nhân này.

**Hình 1.3. Phương trình của Christopher A. Tormey về tính sinh miễn dịch của các kháng nguyên hồng cầu [38]**

- Số lần truyền máu: Số lần truyền máu không hòa hợp KN nhóm máu càng nhiều thì càng thuận lợi để cơ thể tạo ra KT miễn dịch [31], [35]. Nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước đều cho thấy số đơn vị (ĐV) máu truyền là yếu tố quan trọng trong việc sinh KTBT. Kết quả nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2017) đã chỉ rõ ở nhóm BN được truyền máu từ 1 – 4 lần thì tỷ lệ sinh KTBT là 1,9%, ở nhóm BN được truyền máu từ 5 đến 10 lần thì tỷ lệ sinh KTBT là 3,7% và ở nhóm BN được truyền trên 10 lần thì tỷ lệ sinh KTBT là 6,0% [39]. Kết quả nghiên cứu của các tác giả: Henk Schonewille (2008), Nrages Obeidi (2011), Massimo Franchini (2019) [40], tác giả Bùi Thị Mai An (2012), Phạm Quang Vinh (2012), Hoàng Thị Thanh Nga (2014) cũng thấy rằng tỷ lệ KTBT tăng dần theo số lần truyền máu và cao nhất ở nhóm truyền trên 10 lần [41], [35], [42], [8], [43], [44].

- Mức độ đáp ứng miễn dịch ở từng cá thể: mỗi cá thể có đáp ứng miễn dịch khác nhau với cùng một loại KN nhóm máu [31], [35]. Nghiên cứu của tác giả Matthew S. Karafin và các cộng sự (2018) đã cho thấy yếu tố người nhận là rất quan trọng ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng miễn dịch dịch thể đối với các KN nhóm máu được truyền vào. Một số kết quả của nghiên cứu này còn cho thấy mức độ đáp ứng miễn dịch ở người da trắng cao hơn người da đen hoặc người châu Á, ở người lớn tuổi thì cao hơn trẻ em, ở phụ nữ thì cao hơn nam giới [45].

- Tuổi bắt đầu truyền máu: Tuổi bắt đầu truyền máu cũng là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến việc sinh KTBT. Nghiên cứu của tác giả Dibyajyoti S (2018) cho thấy tỷ lệ sinh KTBT ở nhóm BN có tuổi bắt đầu truyền máu dưới một tuổi là 11%, thấp hơn so với nhóm BN có tuổi bắt đầu truyền máu trên một tuổi là 30% [46]. Nghiên cứu của các tác giả Elliott Vichinsky [47], Azza S el-Danasoury [48], Abdelrazik AM [49], Joep W R Sins [50], Matthew S. Karafin [45] cũng cho kết quả tương tự. Tác giả

Massimo Franchini (2019) cho rằng: BN truyền máu dưới hai tuổi thì khả năng sinh KTBT thấp hơn vì hệ miễn dịch của trẻ chưa phát triển một cách đầy đủ, do vậy khả năng đáp ứng miễn dịch với KN lạ yếu hơn so với người trưởng thành [40].

- Thời gian điều trị truyền máu: Nghiên cứu của tác giả Henk Schonewille (2008) và Arwa Z Al-Riyami (2019) [51] cho thấy đa số các KT được hình thành trong vòng 6 tháng sau khi truyền máu, do vậy thời gian điều trị truyền máu càng dài thì khả năng sinh KTBT càng cao [35].

### ***1.2.4. Các phản ứng truyền máu do kháng thể bất thường***

#### ***1.2.4.1. Phản ứng tan máu cấp***

Phản ứng tan máu cấp xảy ra rất sớm ngay sau khi truyền máu không hòa hợp. Các tế bào HC bị phá hủy giải phóng hemoglobin, chất nền và các enzym nội bào đi vào hệ tuần hoàn, dẫn tới BN có các biểu hiện lâm sàng như: khó thở, rét run, nôn, buồn nôn, sốt, đau lưng, đau dọc theo vị trí tĩnh mạch truyền, sốc, suy thận cấp và đông máu rải rác trong lòng mạch. Phản ứng tan máu cấp thường xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi truyền máu, tuy nhiên cũng có những trường hợp xảy ra chỉ trong vòng vài phút kể từ khi bắt đầu truyền máu. Bệnh nhân có thể tử vong nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời [36], [52], [28].

- Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

Nguyên nhân cơ bản là do cơ thể người bệnh có sẵn KTBT đã được hình thành từ những lần truyền máu trước, ở lần truyền máu này BN được truyền máu của người cho có KN tương ứng với KTBT trên. Tùy theo bản chất của từng loại KT mà có thể gây ra PU tan máu cấp ở BN. Người ta thấy rằng ngoài KT chống A và KT chống B của hệ ABO có thể gây tan máu cấp trong lòng mạch, một số loại KT của các hệ nhóm máu khác gắn tốt với bề mặt cũng có thể gây tan máu cấp như KT của hệ Rh, KT chống K của hệ Kell, kháng

thể chống  $Jk^a$  của hệ Kidd, KT chống  $Fy^a$  của hệ Duffy [28]. Tế bào HC của người bệnh có thể bị phá hủy theo hai cách: trong lòng mạch hoặc ngoài lòng mạch. Trong cả hai cách này đều có sự kết hợp giữa KN trên bề mặt HC của người cho với KT có trong huyết thanh người nhận tạo thành phức hợp KN – KT, phức hợp KN – KT sẽ kích hoạt bổ thể theo con đường cổ điển [28], [52]. Hoạt hóa bổ thể trên bề mặt HC nếu được hoàn thành, phức hợp tấn công màng (C5b6789) sẽ phá vỡ HC và gây tan máu trong lòng mạch. Còn con đường hoạt hóa bổ thể nếu bị dừng lại trước khi hình thành C3b, các HC được bao phủ bởi IgG và C3d sẽ bị phá hủy bởi các đại thực bào tại gan và lách. [28], [52]. Ở PU tan máu cấp thì tan máu trong lòng mạch chiếm ưu thế so với tan máu ngoài lòng mạch [53].

Các triệu chứng lâm sàng của PU tan máu cấp được mô tả chi tiết từ đầu thế kỷ thứ XX, song cơ chế bệnh sinh của nó vẫn chưa được hiểu rõ. Các PU được kích hoạt bởi sự gắn KT với KN tương ứng trên bề mặt HC, phức hợp KN-KT kích hoạt bổ thể, dẫn đến ly giải HC và giải phóng ra huyết sắc tố. Sự tiến triển của PU diễn ra với các mức độ khác nhau liên quan đến hoạt hóa đồng thời các đại thực bào, dòng thác đông máu và đáp ứng miễn dịch [36].

Hemoglobin giải phóng vào trong hệ tuần hoàn có tác dụng gây độc tế bào và viêm. Hemoglobin trong huyết tương có liên quan đến tăng độ kết dính và ngưng tập tiểu cầu, viêm và tắc mạch trong cơ thể. Nitric oxit (NO) gắn với hemoglobin tự do làm rối loạn tương tác cơ trơn dẫn đến tăng huyết áp, co thắt đường tiêu hóa và co mạch [36].

Sự hoạt hóa bổ thể tạo thành phức hợp tấn công màng và giải phóng C3a, C5a – những polypeptid nhỏ làm tăng tính thấm thành mạch, tác động trực tiếp lên cơ trơn và tương tác với nhiều loại tế bào khác nhau. Các mảnh bổ thể kích thích các tế bào mast giải phóng các hạt và các chất hoạt mạch như histamin, serotonin. Những tế bào đã gắn bổ thể kết hợp với đại thực bào giải



phóng ra interleukin (IL) và các cytokin khác. Thụ thể của C3a và C5a được trình diện trên rất nhiều các tế bào khác nhau (bạch cầu hạt, đại thực bào, tế bào nội mô, các tế bào cơ trơn), do đó sự hoạt hóa bổ thể kéo theo sản xuất các gốc tự do, nitric oxit, sự giải phóng leukotrien, các enzym bạch cầu hạt và sự tổng hợp các interleukin. Sự kích hoạt hệ thống kallikrein dẫn đến việc sản xuất nhiều hơn bradykinin làm giãn mạch và tụt huyết áp [36].

Trong phòng thí nghiệm, tác giả Davenport và cộng sự thấy rằng hồng cầu vỡ giải phóng ra IL-8 và yếu tố hoại tử mô (TNF). Interleukin-8 (IL-8) kích hoạt các bạch cầu trung tính, còn TNF là một trong những cytokin đóng vai trò quan trọng trong sốc nhiễm khuẩn. Yếu tố hoại tử mô cũng kích hoạt dòng thác đông máu và do đó khởi động quá trình DIC. Yếu tố hoại tử mô không chỉ tác động lên các tế bào nội mô làm tăng yếu tố hoại tử mô mà còn làm giảm thrombomodulin – chất ức chế hoạt tính của protein C, do đó kích thích quá trình đông máu và ức chế quá trình chống đông máu [54].

- Các kháng thể gây phản ứng tan máu cấp:

Tác giả Deepti Sachan (2015) và các cộng sự đã báo cáo một trường hợp BN có KT chống c bị PU tan máu cấp sau khi được truyền đơn vị máu có kháng nguyên c. Đó là một BN nam 53 tuổi được chẩn đoán suy gan cấp do viêm gan C. Bệnh nhân có tiền sử truyền ba ĐV máu cách thời điểm nhập viện bốn năm và một tuần trước khi nhập viện BN được truyền hai ĐV máu tại một bệnh viện (BV) địa phương. Ba giờ sau khi truyền máu BN bị sốt cao, ớn lạnh, đau bụng và đi tiêu có màu đỏ, BN được chuyển lên BV tuyến trên điều trị. Tại BV tuyến trên, xét nghiệm cho thấy BN có KT chống c trong huyết thanh, hiệu giá KT chống c lên tới 512 ở điều kiện kháng globulin người [55].

Các KT hệ nhóm máu Kidd thường khó phát hiện do chúng là KT yếu và phụ thuộc liều. Kháng thể của hệ Kidd thường kết hợp với bổ thể và có thể

gây PU tan máu cấp [56]. Tác giả Maria Antonietta Villa và các cộng sự (2007) đã báo cáo một trường hợp BN có PU tan máu cấp sau khi được truyền ĐV máu không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>a</sup>. Đây là một BN nữ 73 tuổi, đã sinh con hai lần và không có tiền sử truyền máu trước đó. Bệnh nhân có thiếu máu, xơ gan do nhiễm vi rút viêm gan C, cổ trướng và suy thận nhẹ. Bệnh nhân có nhóm máu AB, Rh(D) dương, Hemoglobin (Hb): 75 g/l và có chỉ định truyền một ĐV máu. Kết quả XN trước truyền máu cho thấy BN không có KTBT, phản ứng hòa hợp (PUHH) giữa huyết thanh BN và ĐV máu cho kết quả âm tính (kỹ thuật ngưng kết cột gel trên hệ thống máy tự động Ortho-Clinical Diagnostics). Sau truyền máu, Hb của BN tăng lên 84 g/l. Ngày thứ 19 sau khi truyền ĐV máu đầu tiên, BN có chỉ định truyền hai ĐV máu do Hb của BN giảm xuống 72 g/l. Kết quả XN trước truyền máu cho thấy không phát hiện được KTBT trong huyết thanh BN, PUHH giữa huyết thanh BN với hai ĐV hồng cầu nhóm AB tiếp tục âm tính. Sau khi truyền máu 2,5 giờ, bệnh nhân bắt đầu có biểu hiện ớn lạnh, đau thắt lưng và nước tiểu đỏ sẫm, XN cho thấy có tăng hemoglobin tự do trong huyết tương từ 18 mg/dl lên 260 mg/dl, Hb giảm xuống còn 65 g/l. Để tìm nguyên nhân của PU tan máu, nhóm nghiên cứu đã tiến hành XN đối với các mẫu máu lưu từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 19 sau truyền máu với các kỹ thuật khác nhau. Kết quả cho thấy ngày thứ 14 đã phát hiện anti-Jk<sup>a</sup> trong huyết thanh của BN nhưng phải bằng kỹ thuật HC gắn từ và kỹ thuật pha rắn, còn các kỹ thuật khác đều cho kết quả âm tính. Một điểm đặc biệt nữa là tất cả các hồng cầu panel có kiểu hình Jk(a+b+) đều cho PU âm tính với huyết thanh BN, chỉ có hai trong số bốn hồng cầu panel có kiểu hình Jk(a+b-) cho PU ngưng kết yếu với huyết thanh BN. Hồng cầu của BN có kiểu hình Jk(a-b+), đơn vị máu truyền đầu tiên có kiểu hình Jk(a+b+), còn ĐV máu truyền ngày thứ 19 có kiểu hình Jk(a+b-) [56].

Theo thống kê của tác giả Erwin Strobel và cộng sự (2008), có chín trường hợp tử vong do PU tan máu cấp giai đoạn 1976-1985 ở Mỹ liên quan đến các KT ngoài hệ ABO. Trong số chín trường hợp trên có một trường hợp do KT chống Jk<sup>b</sup>, một trường hợp là KT chống Jk<sup>a</sup> kết hợp với KT chống Jk<sup>b</sup> và KT chống Jk<sup>3</sup> [52].

#### *1.2.4.2. Phản ứng tan máu muộn:*

Tác giả Hédon (1902) là người đầu tiên đã mô tả PU tan máu muộn do truyền máu. Sau khi phát hiện ra huyết thanh của thỏ gây ngưng kết và gây vỡ HC của lợn, ngựa và người, nhưng không gây ngưng kết hay vỡ HC của chó, ông đã rửa HC của chó để truyền cho thỏ. Sau khi rút 120 ml máu của thỏ trong khoảng 1 giờ, ông đã truyền 50 ml máu của chó đã được treo trong dung dịch nước muối sinh lý cho thỏ. Ba ngày tiếp theo ông quan sát thấy nước tiểu của thỏ có màu sắc bình thường, nhưng sang ngày thứ tư ông bắt đầu thấy nước tiểu của thỏ chuyển sang màu đỏ. Đến ngày thứ năm nước tiểu của thỏ chuyển sang màu đen, ngày thứ sáu nước tiểu của thỏ chuyển sang màu vàng và sang ngày thứ tám nước tiểu của thỏ trở về bình thường. Hédon đã chứng minh rằng ngày thứ tư sau khi truyền máu, huyết thanh của thỏ đã gây ngưng kết và làm vỡ HC của chó được truyền vào. Ở lần truyền máu thứ hai, khi đưa máu của chó vào cơ thể của thỏ thì ngay lập tức thỏ có biểu hiện đái máu và nếu lượng HC của chó đưa vào đủ lớn thì có thể gây tử vong cho thỏ [36].

Các báo cáo sớm khác về PU tan máu muộn do truyền máu ở người được trình bày bởi nhiều tác giả khác nhau. Tác giả Collins (1954) đã mô tả triệu chứng đái máu gặp vào ngày thứ 8 ở một BN sau khi truyền máu mà có KT chống K [36]. Tác giả Mollison và Cutbush (1955) đã mô tả về hiện tượng phá hủy HC ở một BN có KT chống D vào ngày thứ tư sau truyền máu [36]. Tác giả Fudenberg và Allen (1957) mô tả về hiện tượng vàng da gặp ở một BN có KT chống k vào ngày thứ mười sau truyền máu [36].

Có 2 cơ chế dẫn đến PU tan máu muộn do truyền máu đó là đáp ứng miễn dịch nguyên phát và đáp ứng miễn dịch thứ phát với KN “lạ” trên bề mặt HC của người cho. Thường gặp đáp ứng miễn dịch thứ phát liên quan đến PU tan máu muộn nhiều hơn so với đáp ứng miễn dịch nguyên phát [52], [53]:

- Cơ chế thứ nhất: Do đáp ứng miễn dịch nguyên phát với KN “lạ” trên bề mặt HC của người cho. Bệnh nhân không có tiền sử truyền máu, mang thai hoặc ghép đồng loài. Bệnh nhân được truyền ĐV máu không hòa hợp KN hồng cầu, cơ thể BN nhận diện KN của người cho là “lạ” và sinh KT chống lại KN “lạ” của người cho. Thời gian hình thành KTBT do đáp ứng miễn dịch nguyên phát thường kéo dài từ vài tuần đến vài tháng và tạo ra KT lớp IgM. Tại thời điểm này, nếu HC của người cho còn tồn tại trong lòng mạch của người nhận, KT được sinh ra sẽ gắn lên bề mặt HC của người cho và phá hủy hồng cầu của người cho [28], [36], [52].

- Cơ chế thứ hai: Do đáp ứng miễn dịch thứ phát với KN “lạ” trên bề mặt HC của người cho. Bệnh nhân đã được tiếp xúc với KN “lạ” trước đó thông qua truyền máu, mang thai hoặc ghép đồng loài và hình thành KTBT. Sau một thời gian BN không truyền máu hoặc được truyền máu hòa hợp KN hồng cầu, hiệu giá của KT có thể giảm đến mức rất thấp mà không thể phát hiện được bằng các XN hiện hành. Khi BN được truyền ĐV máu không hòa hợp KN hồng cầu, đáp ứng miễn dịch thứ phát xảy ra nhanh và tạo ra KT lớp IgG chỉ trong vòng từ 3-7 ngày với số lượng nhiều. Trong trường hợp này, một lượng lớn HC của người cho thường vẫn còn trong máu của người nhận sẽ phá hủy bởi KT của người nhận [28], [36], [52].

Đặc trưng của PU tan máu muộn là tan máu ngoài lòng mạch nên các triệu chứng lâm sàng của PU tan máu muộn thường nhẹ hơn so với PU tan máu cấp. Các triệu chứng lâm sàng của PU tan máu muộn thường bao gồm sốt nhẹ, sốt rét run, vàng da mức độ vừa, một số BN có thể gặp đái máu. Các

biểu hiện lâm sàng như vô niệu, suy thận và đông máu rải rác trong lòng mạch hiếm khi xảy ra [28], [36], [52], [53].

Phản ứng tan máu muộn có thể do nhiều loại KTBT khác nhau, phổ biến nhất là KT của hệ Rh, Kidd, Duffy, Kell và MNS [28]. Theo thống kê của tác giả Erwin Strobel và cộng sự (2008), trong 26 BN bị PU tan máu muộn do truyền máu giai đoạn 1976-1985 tại Mỹ đã gặp:

- 11 trường hợp là do KT chống c,
- 9 trường hợp là do KT chống E,
- 7 trường hợp là do KT chống Jk<sup>a</sup>,
- 7 trường hợp là do KT chống K,
- 6 trường hợp là do KT chống Fy<sup>a</sup>,
- 3 trường hợp là do KT chống Jk<sup>b</sup>,
- 2 trường hợp là do KT chống M,
- 2 trường hợp là do KT chống s,
- 1 trường hợp là do KT chống Fy<sup>b</sup>,
- 1 trường hợp là do KT chống Fy<sup>3</sup>,
- 1 trường hợp là do KT chống Kp<sup>a</sup>,
- 1 trường hợp là do KT chống N,
- 1 trường hợp là do KT chống U.

Trong số này có 16 trường hợp BN có kết hợp 3 loại KTBT [52].

### 1.3. Bệnh thalassemia

#### 1.3.1. Định nghĩa

Thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu bẩm sinh, do thiếu hụt sự tổng hợp một hay nhiều chuỗi polypeptid trong globin của hemoglobin (Hb). Tùy theo sự thiếu hụt tổng hợp gặp ở chuỗi alpha ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), hay cả ở chuỗi delta ( $\delta$ ) và chuỗi beta mà được gọi là  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia hay  $\delta\beta$ -thalassemia [4], [57].

### 1.3.2. Phân loại

#### 1.3.2.1. Phân loại theo thể bệnh và mức độ bệnh

Ở người trưởng thành bình thường, mỗi phân tử hemoglobin (Hb) được tạo bởi hai chuỗi  $\alpha$  globin và hai chuỗi non- $\alpha$  globin với tỷ lệ gần cân bằng. Trong bệnh thalassemia do đột biến gen globin dẫn đến giảm hoặc mất sự tổng hợp một loại chuỗi globin, bệnh chia thành hai nhóm chính là  $\alpha$  thalassemia và  $\beta$  thalassemia [4], [58], [59].

- $\alpha$  thalassemia: Là bệnh do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin. Mỗi nhiễm sắc thể (NST) số 16 có 2 gen  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  globin, người bình thường có 4 gen  $\alpha$  globin. Đột biến gen  $\alpha$  globin chủ yếu là đột biến mất đoạn gen. Với những đột biến làm mất khả năng tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin của 1 NST gọi là  $\alpha^0$  thalassemia, đột biến làm giảm tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin gọi là  $\alpha^+$  thalasemia [4], [58], [59].
- $\beta$  thalassemia: Là bệnh do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp chuỗi  $\beta$ . Gen chỉ đạo tổng hợp chuỗi  $\beta$  globin (gen  $\beta$ ) nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể 11 cùng các gen  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ . Nếu NST tổn thương mất hoàn toàn khả năng chỉ đạo tổng hợp chuỗi  $\beta$  gọi là  $\beta^0$  thalalassemia, nếu gen  $\beta$  tổn thương làm giảm tốc độ tổng hợp chuỗi  $\beta$  gọi là  $\beta^+$  thalalassemia. Đột biến gen  $\beta$  globin chủ yếu là đột biến điểm làm thay thế, thêm hoặc mất một vài base nitơ sẽ làm giảm hoặc mất hẳn tổng hợp chuỗi  $\beta$  globin, hoặc có thể tạo ra các chuỗi  $\beta$  globin bất thường, hiếm khi có đột biến mất đoạn [1], [58], [60].
- Thể phối hợp: Phối hợp  $\beta$  thalassemia và  $\alpha$  thalassemia. Trong trường hợp bị bệnh  $\beta$  thalassemia và có kèm theo một đột biến gen  $\alpha$  globin hoặc bị bệnh  $\alpha$  thalassemia và có kèm theo một đột biến gen  $\beta$  globin thì lúc đó mức độ mất cân bằng của 2 loại chuỗi globin sẽ được giảm đi. Bệnh nhân có kiểu kết hợp như trên thì mức độ bệnh sẽ giảm hơn so với

những trường hợp không có sự phối hợp đột biến 2 loại gen globin [61].

#### *1.3.2.2. Phân loại bệnh theo nguyên tắc điều trị truyền máu*

Năm 2013, Liên đoàn Thalassemia thế giới đã phân loại thalassemia theo nguyên tắc điều trị bằng truyền máu gồm có 2 nhóm là thalassemia phụ thuộc truyền máu và thalassemia không phụ thuộc truyền máu [13].

- Thalassemia phụ thuộc truyền máu (Transfusion Dependent Thalassemia - TDT): trong nhóm này, BN cần phải truyền máu định kỳ để duy trì sự sống, nếu không được truyền máu định kỳ BN sẽ có nhiều biến chứng và giảm tuổi thọ. Nhóm này bao gồm  $\beta$  thalassemia nặng,  $\beta$ thalassemia/HbE nặng, HbH nặng, Hb Bart's (nếu còn sống) [62];
- Thalassemia không phụ thuộc truyền máu (Non Transfusion Dependent Thalassemia - NTDT): BN không phải truyền máu định kỳ để duy trì sự sống, họ có thể phải truyền máu trong những điều kiện cụ thể. Nhóm này bao gồm  $\beta$  thalassemia trung bình và nhẹ,  $\beta$  thalassemia/HbE trung bình và nhẹ, HbH trung bình và nhẹ [62].

#### *1.3.3. Cơ chế bệnh sinh*

Khi gen tổng hợp globin bị tổn thương, chuỗi globin bị giảm hoặc không tổng hợp được, dẫn đến thừa chuỗi globin tương ứng. Các chuỗi globin thừa sẽ trùng hợp tạo nên thể vùi huyết sắc tố. Những thể vùi này không có tác dụng vận chuyển oxy mà gắn lên màng HC làm thay đổi tính thấm, tính mềm dẻo của màng HC nên HC rất dễ vỡ. Hồng cầu mất tính mềm dẻo nên dễ bị bắt giữ và phá hủy tại lách và tổ chức liên võng nội mô, gây thiếu máu. Trong tình trạng này gan sẽ giảm sản xuất hepcidine do vậy ferroportin sẽ được giải phóng ra để tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa và ức chế giải phóng sắt từ đại thực bào gây ứ đọng sắt. Bệnh nhân thalassemia thường phải truyền máu nhiều lần cũng dẫn đến tình trạng ứ đọng sắt trong cơ thể, gây tổn thương các mô, các cơ quan như gan, lách... [57].

### **1.3.4. Điều trị**

Có nhiều phương pháp điều trị cho BN thalassemia như cắt lách, dùng các thuốc tăng tổng hợp huyết sắc tố bào thai (hydroxyurea), ghép tế bào gốc, liệu pháp gen... Hiện nay truyền máu và thải sắt sớm, định kỳ cho BN thalassemia vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất, có thể cải thiện được chất lượng cuộc sống cho BN [1], [4], [57], [63].

Liệu pháp truyền máu ở BN thalassemia:

- Mục đích của truyền máu: Nhằm khôi phục lượng huyết sắc tố để duy trì chức năng vận chuyển oxy, làm giảm hay chậm xuất hiện các biến chứng cho bệnh nhân thalassemia [1], [63].
- Chỉ định truyền máu: Với bệnh nhân thalassemia cần phải bắt đầu truyền máu khi:
  - + Huyết sắc tố dưới 70 g/l trong hai lần xét nghiệm liên tiếp, cách nhau trên hai tuần [1], [63] hoặc:
  - + Nồng độ huyết sắc tố trên 70 g/l, kèm theo các biểu hiện đặc trưng của bệnh như biến dạng mặt, chậm lớn... [1], [63]
- Chế độ truyền máu: Theo quy định của Liên đoàn Thalassemia quốc tế, nồng độ hemoglobin sau khi truyền máu cần đạt 90 – 105 g/l, điều này cho phép cơ thể bệnh nhân được cung cấp đầy đủ oxy và cải thiện tình trạng thiếu máu, đồng thời làm giảm tình trạng ứ sắt trong cơ thể người bệnh [1].
- Chế phẩm máu truyền: Bệnh nhân thalassemia nên được truyền các chế phẩm máu sau:
  - + Khối hồng cầu (KHC): Bệnh nhân thalassemia được khuyến cáo truyền KHC càng mới càng tốt và tốt nhất là được lưu trữ không quá 7 ngày, truyền KHC hòa hợp các KN nhóm máu cho BN [1], [63].



- + Truyền KHC lọc bạch cầu: Để hạn chế các phản ứng do BC khi truyền máu cho BN thalassemia, đặc biệt dùng KHC lọc bạch cầu cho các trường hợp BN thalassemia chuẩn bị được ghép tế bào gốc [1], [63].
- + Truyền KHC rửa: Để loại bỏ tối đa huyết tương và các protein trong KHC, được dùng cho các trường hợp BN thalassemia có PU dị ứng với các thành phần huyết tương [1], [63].
- Liều lượng: Lượng máu truyền cho BN thalassemia được tính toán dựa trên mức Hb cần nâng thêm của BN và hematocrit (Hct) của ĐV máu người cho như sau [1], [63]:

**Bảng 1.2. Bảng tính lượng máu cần truyền [1]**

<b>Mức Hb cần nâng thêm</b>	<b>Hct của hồng cầu người cho</b>			
	<b>50%</b>	<b>60%</b>	<b>70%</b>	<b>80%</b>
10 g/l	4,2 ml/kg	3,5 ml/kg	2,8 ml/kg	2,6 ml/kg
20 g/l	8,4 ml/kg	7,0 ml/kg	5,6 ml/kg	5,2 ml/kg
30 g/l	12,6 ml/kg	10,5 ml/kg	8,4 ml/kg	7,8 ml/kg
40 g/l	16,8 ml/kg	14,0 ml/kg	11,2 ml/kg	10,4 ml/kg

#### **1.4. Truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia**

##### **1.4.1. Tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ở bệnh nhân thalassemia**

Xác định tỷ lệ KN hồng cầu của một số hệ nhóm máu ở BN thalassemia để ước tính khả năng cung cấp đơn vị máu hòa hợp cho BN cũng như dự đoán tần suất sinh KTBT đã được thực hiện ở nhiều nước trên thế giới. Kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả cũng cho thấy tỷ lệ các KN hồng cầu ở BN

thalassemia là đặc trưng cho mỗi nước, mỗi khu vực.

Nghiên cứu của tác giả Salwa Hindawi (2020) tại Ả Rập Xê Út trên 104 bệnh nhân thalassemia cho thấy: Tỷ lệ kháng nguyên C, c, E, e và K lần lượt là 87,5%, 93,27%, 37,5%, 99,04% và 5,77%, kiểu hình hay gặp nhất ở BN thalassemia là  $R_1r$  (44,23%) và  $R_1R_2$  (35,57%). So sánh với tỷ lệ các KN này trên 1.015 người hiến máu Ả Rập Xê Út cho thấy tỷ lệ kháng nguyên C, c, E, e và K lần lượt là 69,55%, 75,86%, 22,86%, 98,23% và 9,16%, kiểu hình hay gặp nhất ở người hiến máu là  $R_1r$  (32,02%) và  $R_1R_1$  (23,25%) [64]. Kết quả của nghiên cứu đã giúp thiết lập một cơ sở dữ liệu về kiểu hình của người hiến máu, tạo điều kiện thuận lợi để chọn được những đơn vị máu HHKNHC cho BN thalassemia. Các tác giả cũng nhấn mạnh, việc xác định các KN ngoài hệ ABO trước truyền máu và truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia là cần thiết để giảm tỷ lệ sinh KTBT ở BN.

Nghiên cứu của tác giả Karina Yazdanbakhsh và cộng sự (2012) cho thấy tỷ lệ nhóm A, B, O, ABO ở bệnh nhân thalassemia người Mỹ gốc Phi là 27%, 20%, 49% và 4%. Tỷ lệ các kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO: Hệ Rh: D: 92%, C: 27%, c: 96%, E: 20%, e: 98%; Hệ Kell: K: 2%; Hệ Kidd:  $Jk^a$ : 92%,  $Jk^b$ : 49%; Hệ MNS: S: 31%, s: 93%; Hệ Duffy:  $Fy^a$ : 10%,  $Fy^b$ : 23% [34]. Kháng nguyên  $Fy^a$  và  $Fy^b$  chiếm tỷ lệ thấp là đặc trưng của người Châu Phi, đó là sự thích nghi để chống lại ký sinh trùng sốt rét. Glycoprotein của hệ nhóm máu Duffy là một thụ thể của ký sinh trùng sốt rét thể *P.vivax* vì vậy với kiểu hình  $Fy(a-b-)$  thì hồng cầu của người Châu Phi có khả năng chống lại sự xâm nhập của loại ký sinh trùng này [13]. Các tác giả cũng chỉ ra rằng có sự khác biệt về tỷ lệ kháng nguyên Rh (C, E), Kell (K), Duffy ( $Fy^a$ ), Kidd ( $Jk^b$ ), MNS (S) giữa BN thalassemia người Mỹ gốc Phi và những người hiến máu da trắng tại Mỹ. Sự khác biệt này lý giải nguyên nhân tại sao các KT chống lại các KN này lại phổ biến ở BN thalassemia người Mỹ gốc Phi.

Tác giả Sylvia T. Singer và cộng sự (2000) nghiên cứu về tỷ lệ các KN của 7 hệ nhóm máu ngoài hệ ABO ở bệnh nhân thalassemia người Châu Á cho thấy: Hệ Rh: Tỷ lệ kháng nguyên C, c, E, e lần lượt là 95%, 35%, 25% và 100%; Hệ Lewis: Tỷ lệ kháng nguyên Le<sup>a</sup>: 40%, Le<sup>b</sup>: 66,6%; Hệ Kell: Tỷ lệ kháng nguyên K: 15; Hệ Kidd: Tỷ lệ kháng nguyên Jk<sup>a</sup>: 75%, Jk<sup>b</sup>: 85%; Hệ MNS: Tỷ lệ kháng nguyên M, N, S, s lần lượt là: 75%, 53,8%, S: 20%, s: 100%; Hệ Duffy: Tỷ lệ kháng nguyên Fy<sup>a</sup>: 95%, Fy<sup>b</sup>: 20%. Hệ P1Pk: Tỷ lệ kháng nguyên P<sub>1</sub>: 33,3% [33]. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kháng nguyên c, Fy<sup>b</sup>, S, K giữa BN thalassemia và người hiến máu là nguyên nhân dẫn đến các KTBT chống lại các KN này chiếm tỷ lệ cao (lên tới 38%) ở BN thalassemia người Châu Á.

#### ***1.4.2. Tỷ lệ kháng thể bất thường và tình hình truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia***

Như đã đề cập ở phần trên, KTBT có thể gây ra tai biến truyền máu và truyền máu không hiệu quả cho BN. Bệnh nhân thalassemia do được truyền máu nhiều lần trong quá trình điều trị nên khả năng sinh KTBT là khó tránh khỏi, truyền máu HHKNHC cho những BN này giúp giảm tỷ lệ sinh KTBT, do vậy BN được truyền máu an toàn và có hiệu quả hơn [5], [39].

Nghiên cứu của nhiều tác giả đã cho thấy tỷ lệ KTBT ở BN thalassemia là tương đối cao và mô hình KTBT ở BN thalassemia là đặc thù cho mỗi khu vực, mỗi quốc gia, điều này phụ thuộc vào tần suất xuất hiện KN hồng cầu ở cả BN thalassemia và người hiến máu [40], [42], [51], [65], [66], [67], [68].

Nghiên cứu của tác giả Massimo Franchini và cộng sự (2019) tại Italia trên 9.256 BN thalassemia phụ thuộc truyền đã cho thấy tỷ lệ sinh KTBT ở đối tượng BN này là 11,4%, trong đó gặp chủ yếu các KT chống lại KN của hệ Rh (52,4%) và hệ Kell (25,6%) [40]. Các tác giả trên cũng cho thấy KTBT

của hệ Rh và Kell chiếm tới 78% các trường hợp BN. Tỷ lệ sinh KTBT gặp ở BN thalassemia thể trung bình thì cao hơn so với những BN mắc bệnh thalassemia thể nặng (15,5% so với 12,8%). Từ kết quả nghiên cứu trên, các tác giả đã đưa ra kiến nghị truyền máu HHKNHC hệ Rh và Kell cho BN thalassemia có thể làm giảm khoảng 80% nguy cơ sinh KTBT [40].

Một nghiên cứu khác của hai tác giả Arwa Z Al-Riyami, Shahina Daar tại khu vực Đông Địa Trung Hải (2019) trên BN  $\beta$  thalassemia đã cho thấy tỷ lệ KTBT gặp ở BN thalassemia dao động từ 2,87 đến 30%. Hai KTBT hay gặp ở bệnh nhân  $\beta$  thalassemia khu vực Đông Địa Trung Hải là KT chống K và KT chống E [51].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Alexis A. Thompson (2011) trên 697 BN thalassemia có truyền máu tại Anh đã cho thấy tỷ lệ sinh KTBT là 16,5%. KT chống E, chống K, chống C và chống Kidd ( $Jk^a$ ,  $Jk^b$ ) là các loại KT hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 19,0%, 18,1%, 9,5% và 7,8% [65].

Tác giả Nrages Obeidi và cộng sự (2011) nghiên cứu sàng lọc KTBT ở BN thalassemia tại bệnh viện Fatemeh Zahra, Bushehr đã thấy rằng tỷ lệ KTBT ở nhóm BN này là 10%, các KT hay gặp nhất là KT chống K của hệ Kell và KT chống C của hệ Rh. Các tác giả này cũng đưa ra nhận xét rằng việc sinh các KT đồng loài ở BN thalassemia là thường gặp vì những BN này đã phải truyền máu nhiều lần trong quá trình điều trị [42].

Tại khu vực Châu Á, tỷ lệ KTBT ở BN thalassemia cũng cao tương đồng với khu vực khác, tuy nhiên mô hình KTBT lại có sự khác biệt đáng kể.

Nghiên cứu của tác giả Amornrat V Romphruk và cộng sự (2019) tại Thái Lan từ năm 2008 đến 2017 đã cho thấy: Tỷ lệ KTBT ở 383 bệnh nhân  $\beta$  thalassemia và  $\beta$  thalassemia/HbE được truyền máu nhiều lần là 19,3%. Ba loại KTBT hay gặp là KT chống E (39,5%), KT chống  $Mi^a$  (19,4%) và KT chống c (15,3%). Các tác giả cũng đưa ra kết luận ở BN thalassemia người

Thái Lan thường gặp KT của hệ Rh, KT chống  $Mi^a$  của hệ MNS, hiếm gặp KT chống K của hệ Kell. Việc truyền máu HHKNHC, tối thiểu với các kháng nguyên D, C, c, E, e của hệ Rh và kháng nguyên  $Mi^a$  của hệ MNS sẽ giúp cải thiện hiệu quả truyền máu ở bệnh nhân thalassemia [66].

Năm 2013, tác giả Yu-Hua Chao và cộng sự đã nghiên cứu KTBT ở bệnh nhân  $\beta$  thalassemia tại Đài Loan và đưa ra nhận xét: bệnh nhân thalassemia truyền máu nhiều lần dễ sinh KTBT, sự có mặt của những KTBT này có thể dẫn đến PU tan máu muộn và truyền máu không hiệu quả. Bệnh nhân càng có nhiều loại KTBT thì việc tìm KHC tương thích để truyền cho BN càng khó khăn. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ KTBT ở bệnh nhân  $\beta$  thalassemia là 9,4%, trong đó bốn BN có KT chống E, một BN có KT chống C và một BN có KT chống  $Mi^a$ , chưa gặp trường hợp nào có KT chống K do tần suất xuất hiện kháng nguyên K trong cộng đồng người Đài Loan là 0%. Ở các lần truyền máu tiếp theo, những BN có KTBT này được truyền KHC giảm bạch cầu và không có có KN tương ứng với KTBT. Tất cả các KTBT trên đều có xu hướng giảm dần hiệu giá và không còn phát hiện được sau 1 năm theo dõi [67].

Nghiên cứu của tác giả CK Cheng (2012) trên 382 BN thalassemia tại Hồng Kông cũng cho thấy: sau theo dõi 3 năm (từ 2006 đến 2009) có 88/382 BN sinh KTBT chiếm tỷ lệ 23%. Các loại KTBT phổ biến gặp ở BN thalassemia người Hồng Kông là KT chống E (39,3%), KT chống  $Mi^a$  (30,8%), KT chống c (13,1%) và KT chống  $Jk^a$  (6,55%). Tác giả trên cũng khẳng định mô hình KTBT ở BN thalassemia người Trung Quốc có khác biệt so với các nước phương Tây. Ở BN thalassemia người Trung Quốc, các KTBT chống lại các KN của hệ Rh và kháng nguyên  $Mi^a$  của hệ MNS là thường gặp, nhưng ít gặp KT chống lại các KN của hệ Kell và Duffy [68].

Từ các nghiên cứu thực tế về tỷ lệ KTBT, mô hình KTBT ở BN thalassemia, các tác giả cũng đã đề xuất chiến lược truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia và đã có nhiều công trình nghiên cứu từ rất sớm đã ghi nhận hiệu quả của phương pháp này [6], [7], [69], [70], [71].

Năm 1990, tác giả Spanos và cộng sự đã nghiên cứu về hiệu quả của việc truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia phụ thuộc truyền máu và cho thấy tỷ lệ KTBT ở nhóm 162 BN được truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e) và Kell là rất thấp (3,7%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) với nhóm 83 BN chỉ được truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO và Rh(D) (15,7%) [69].

Tác giả Tahhan và cộng sự (1994) đã nghiên cứu hồi cứu về tỷ lệ sinh KTBT giữa một nhóm gồm 40 BN được truyền máu hòa hợp kháng nguyên C, E, K, S, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup> và một nhóm gồm 46 BN được truyền máu không hòa hợp hoặc hòa hợp không hoàn toàn những KN trên. Kết quả cho thấy nhóm BN được truyền máu hòa hợp KN thì không có trường hợp nào sinh KTBT, trong khi nhóm còn lại thì tỷ lệ sinh KTBT tương đối cao là 16% [70].

Tại Colorado (Mỹ), tác giả Daniel và cộng sự (2007) đã nghiên cứu hiệu quả của việc truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia và BN bị bệnh huyết sắc tố khác từ 1993 đến 2006. Trong nghiên cứu của tác giả này có 104 BN được xác định nhóm máu hệ ABO, hệ Rh (D, C, c, E, e), hệ Kell (K, k), hệ Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), hệ Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), hệ Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>) và hệ MNS (M, N, S, s) và thực hiện truyền máu HHKNHC. Trong tổng số 6.978 ĐV máu truyền cho BN, có 525 đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn các KN trên với BN, những ĐV máu được truyền còn lại không hòa hợp hoàn toàn với BN. Các KN không hòa hợp là KN của hệ Lewis, hệ MNS và kháng nguyên Fy<sup>b</sup> của hệ Duffy. Các tác giả lý giải việc chấp nhận truyền những ĐV máu có KN không hòa hợp này vì tính sinh miễn dịch của các KN này thấp và KT tương ứng của chúng ít gây PU tan máu hơn so với những KT khác. Kết quả nghiên cứu đã

cho thấy chỉ có 4 BN sinh KTBT, trong đó có 1 BN sinh KT chống Le<sup>a</sup>, 1 BN sinh KT chống Kp<sup>a</sup> và 2 BN sinh KT chống M chiếm tỷ lệ 3,85%. Tần suất sinh KTBT chỉ là 0,06 KT cho mỗi 100 ĐV máu được truyền, giảm 50% so với giai đoạn BN chỉ được truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh(D). Các tác giả cũng đưa ra kết luận truyền máu HHKNHC làm giảm tỷ lệ sinh KT đồng loài ở BN bị bệnh huyết sắc tố và khuyến cáo nên thực hiện truyền máu HHKNHC khác bên cạnh nhóm máu hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e) và Kell (K) [6].

Tác giả Ameen (2009) cũng tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 2 nhóm BN bị bệnh huyết sắc tố tại Ả rập, nhóm I gồm 110 bệnh nhân chỉ được truyền máu hòa hợp hệ ABO và Rh(D), nhóm II gồm 123 bệnh nhân được truyền máu hòa hợp kháng nguyên C, c, E, e và Kell đã cho thấy: Tỷ lệ sinh KTBT ở nhóm I là 65% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm II là 23,6% [7].

Tại Italia, một nghiên cứu của tác giả A.Belsito và cộng sự (2019) về hiệu quả của truyền máu HHKNHC được thực hiện trên 18 bệnh nhân  $\beta$  thalassemia thể nặng và chưa có KTBT. Năm đầu tiên, những BN này được truyền máu hòa hợp KN hệ ABO, Rh(D, C, c, E, e) và Kell(K, k). Năm thứ 2, những BN này tiếp tục được truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh(D, C, c, E, e), Kell(K, k) và thêm 8 KN nhóm máu khác bao gồm Duffy(Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>) MNS(M, N, S, s), sau 2 năm theo dõi không có BN nào sinh KTBT [71].

Hiện nay, xác định các KN nhóm máu ngoài hệ ABO và Rh(D) cho BN thalassemia cũng như thực hiện truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia đã được thực hiện rộng rãi ở nhiều quốc gia trên thế giới [72], [73], [74].

Tại Mỹ, việc thực hiện truyền máu HHKNHC ngoài hệ ABO và Rh(D) cho BN thalassemia đã được thực hiện ở hầu hết các trung tâm điều trị bệnh thalassemia. Một khảo sát thực hiện vào tháng 2 năm 2011 đối với 8 trung tâm điều trị bệnh thalassemia của Mỹ cho thấy: Có tới 75% các trung tâm xác định KN nhóm máu ngoài hệ ABO và Rh(D) một cách thường quy cho BN

thalassemia trước khi truyền máu và 50% các trung tâm thực hiện truyền máu hòa hợp KN hệ Rh và kháng nguyên K của hệ Kell cho BN [72].

Tại Canada (2020), việc thực hiện truyền máu cho BN thalassemia được thực hiện như sau: Tất cả các BN thalassemia được xác định KN nhóm máu ABO và ngoài hệ ABO ngay ở lần khám đầu tiên, cũng như thực hiện các xét nghiệm về kiểu gen nhóm máu. Đối với những BN không có KTBT, lựa chọn các ĐV máu hòa hợp với các KN Rh (D, C, c, E, e) và Kell (K) của BN. Đối với những BN có KTBT, lựa chọn các ĐV máu hòa hợp với các kháng nguyên Rh (D, C, c, E, e), Kell (K), Kidd ( $Jk^a$ ,  $Jk^b$ ), Duffy ( $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ) và S ( $S$ ,  $s$ ), cũng như bất kỳ KN nào mà BN đã có KTBT tương ứng [73].

Tại nước cộng hòa Macedonia, việc xác định kháng nguyên Rh (D, C, c, E, e) và Kell (K) cho BN được truyền máu và người hiến máu đã được thực hiện một cách thường quy từ năm 2011. Tất cả những BN đều được truyền máu hòa hợp những KN này để giảm nguy cơ sinh KTBT cho BN [74].

Tại Việt Nam, xét nghiệm sàng lọc, định danh KTBT và truyền máu HHKNHC đã được quy định trong Thông tư 26/2013/TT- BYT để bảo đảm an toàn về mặt miễn dịch cho những BN được truyền máu [75]. Đã có một số công trình nghiên cứu của các tác giả trong nước về tỷ lệ KTBT cũng như kết quả của truyền máu hòa hợp KN nhóm máu ở BN thalassemia.

Tại Viện HHTMTW, xét nghiệm sàng lọc KTBT đã thực hiện rất sớm từ những năm đầu của thập kỷ 90 và cho thấy tỷ lệ KTBT ở BN truyền máu nhiều lần là khá cao [76]. Năm 2012, tác giả Bùi Thị Mai An và cộng sự đã nghiên cứu trên 2.293 BN bị bệnh máu tại Viện HHTMTW từ 12/2009 đến 04/2011 đã cho thấy: tỷ lệ KTBT ở nhóm BN thalassemia là 13,8% (26/189 BN), thường gặp nhất là KT chống  $Mi^a$  (34%), sau đó đến KT chống E (29,2%) và KT chống c (15,2%) [8]. Từ các nghiên cứu trên, tác giả Bùi Thị Mai An cũng đã đưa ra khuyến nghị rằng: nhóm BN thalassemia, BN được



truyền máu nhiều lần thì ngoài việc định nhóm máu hệ ABO, Rh(D), bệnh nhân cần được xác định thêm các kháng nguyên C, c, E, e của hệ Rh, kháng nguyên Mi<sup>a</sup> của hệ MNS và thực hiện truyền máu hòa hợp những KN này để giúp cho BN được truyền máu an toàn hơn, hiệu quả hơn [5]. Tác giả Bùi Thị Mai An cũng nhận xét rằng nếu thực hiện truyền máu hòa hợp cho những BN thalassemia bao gồm cả hệ ABO, hệ Rh (D, C, c, E, e) và hệ MNS (Mi<sup>a</sup>) thì có thể ngăn cản được việc sinh KTBT ở BN được truyền máu lên tới 86,8%, còn nếu BN được truyền máu có thêm cả sự hòa hợp các KN của hệ nhóm máu Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1Pk (P1) và Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>) thì có thể ngăn cản được việc sinh KTBT ở BN lên tới 100%. Như vậy nếu thực hiện truyền máu hòa hợp cả hệ ABO và 8 hệ nhóm máu có ý nghĩa trên lâm sàng thì có thể hạn chế được cả tai biến truyền máu cấp và muộn cho BN, đây là một biện pháp hữu hiệu để đảm bảo an toàn truyền máu về mặt miễn dịch [5].

Năm 2014, tác giả Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự đã nghiên cứu tỷ lệ KTBT trên 637 BN thalassemia là 9,7%, đồng thời thực hiện truyền máu HHKNHC cho những BN có KTBT này. Nhóm nghiên cứu đã thực hiện truyền những ĐV máu hòa hợp với KTBT của BN, tức là chỉ truyền những ĐV máu không có KN tương ứng với KTBT của BN mà không phải truyền hòa hợp tất cả các KN của BN. Kết quả bước đầu đã cho thấy việc truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia là có hiệu quả. Nhóm nghiên cứu đã lựa chọn được 729 đơn vị KHC không có KN tương ứng với KTBT của BN để truyền cho 62 BN có KTBT. Tất cả BN được truyền KHC hòa hợp KN nhóm máu đều không có PU truyền máu trong và 24 giờ sau khi truyền, thể tích máu truyền trong một đợt điều trị giảm hơn so với giai đoạn chưa được truyền máu HHKNHC, lượng huyết sắc tố tăng nhiều hơn so với giai đoạn BN chưa được truyền máu HHKNHC, tuy nhiên vẫn gặp một tỷ lệ thấp BN có sinh thêm KTBT (4,8%) [44].

Nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2017) cho thấy tỷ lệ KTBT ở BN thalassemia là 6,9%. Các KT gặp phổ biến ở BN thalassemia là KT chống E, KT chống c và KT chống Mi<sup>a</sup>. Tác giả cũng đưa ra khuyến cáo nên truyền máu hòa hợp KN của hệ Rh (D, C, c, E, e) và hệ MNS (Mi<sup>a</sup>) ngay từ ban đầu cho BN để hạn chế việc sinh KTBT của các hệ nhóm máu này [39].

Từ những kết quả nghiên cứu trên, Viện HHTMTW đã thực hiện truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia từ năm 2011 và bước đầu đã mang lại hiệu quả truyền máu hơn cho BN. Truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia tại Viện HHTMTW hiện nay được thực hiện như sau:

- Đối với BN thalassemia lần đầu nhập viện, không có tiền sử truyền máu sẽ được xác định KN nhóm máu hệ ABO, Rh (C, c, E, e), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), P1PK (P<sub>1</sub>) sau đó thực hiện truyền máu HHKNHC ngay từ lần đầu tiên.
- Đối với BN thalassemia đã có KTBT thì sẽ được lựa chọn và truyền ĐV máu không mang KN tương ứng với KTBT của BN.

#### ***1.4.3. Vấn đề cung cấp đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân***

Cung cấp những đơn vị máu hòa hợp KN nhóm máu cho BN luôn là vấn đề thách thức đối với các ngân hàng máu. Để giải quyết vấn đề này nhiều nước đã ưu tiên lựa chọn và xác định một số KN nhóm máu cho người hiến máu (NHM) dựa trên tỷ lệ và sự xuất hiện KTBT ở BN của quốc gia mình.

Tại Canada, để đảm bảo cung cấp đầy đủ và kịp thời đơn vị máu cho BN thì 35% những NHM được xác định các KN: C, c, E, e, K, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, S và s, trong đó hầu hết là những NHM có nhóm máu O [6], [77], [78].

Tại Mỹ, ngay từ năm 1978 đã có 120.000 NHM được xác định KN ngoài hệ ABO để cung cấp các ĐV máu hòa hợp KN hồng cầu cho BN [6].

Ngân hàng máu hiếm của các quốc gia cũng đã được xây dựng để cung cấp những ĐV máu có KN hiếm gặp cho BN. Ngân hàng máu hiếm đã được Hội truyền máu quốc tế đề cập đến từ năm 1965 [78]. Đến năm 1968, Hội truyền máu quốc tế đã thiết lập được một danh sách gồm 300 NHM đến từ 10 quốc gia khác nhau. Trải qua 30 năm, từ năm 1968 đến năm 1998, ngân hàng máu hiếm phát triển được hơn 4.000 người hiến máu từ 24 nước thành viên. Ngân hàng máu hiếm quốc tế được đặt ở Bristol, Anh và tiếp tục được bổ sung hàng năm bởi “Phòng xét nghiệm tham chiếu nhóm máu quốc tế” [78]. Ngân hàng máu hiếm cũng đã được xây dựng tại nhiều nước trên thế giới như Mỹ, Nhật, Trung Quốc, Nam Phi và một số nước khu vực Châu Á [78].

Ngoài ngân hàng máu sống thì việc đông lạnh KHC để bảo quản những ĐV máu hiếm được kéo dài hơn cũng góp phần giải quyết vấn đề cung cấp máu HHKNHC cho BN. Tại Anh, tính đến năm 2012, có khoảng hơn 600 đơn vị KHC của những NHM có nhóm máu hiếm đã được đông lạnh. Năm 2010, ngân hàng máu hiếm quốc tế đã giải đông 7% những đơn vị KHC đông lạnh để cung cấp cho BN có nhóm máu hiếm tại Anh, Pháp, Thụy Sĩ, Bỉ, Canada và 6% những đơn vị KHC đông lạnh cũng đã được giải đông vào năm 2011 để cung cấp cho các BN có nhóm máu hiếm tại Bỉ, Slovenia và Ai len [78].

Hiện nay, tại Việt Nam cũng như các nước đang phát triển khác, trong bối cảnh các ngân hàng máu chưa triển khai xét nghiệm xác định một số KN hồng cầu ngoài hệ ABO cho NHM, thì việc cung cấp các ĐV máu HHKNHC cho những BN cần truyền máu gặp nhiều khó khăn. Xây dựng ngân hàng máu dự bị chính là giải pháp hữu hiệu giúp giải quyết vấn đề trên.

Năm 2007, với sự thành công của đề tài cấp Bộ “Nghiên cứu xây dựng Panel hồng cầu tại Viện HHTMTW nhằm nâng cao chất lượng an toàn truyền máu về mặt miễn dịch”, Viện HHTMTW đã xây dựng được ngân hàng máu dự bị đầu tiên bao gồm 475 người nhóm O, trong đó có 349 người hiến máu

tình nguyện, thường xuyên, nhắc lại và 126 cán bộ nhân viên của Viện HHTMTW. Những NHM này phải đáp ứng đủ các tiêu chuẩn để hiến máu theo quy định, đồng ý tham gia vào ngân hàng máu dự bị và được xác định 21 KN của 8 hệ nhóm máu ngoài hệ ABO đó là hệ Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kell (K, k), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1Pk (P<sub>1</sub>), Lutheran (Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>) [79]. Việc ra đời ngân hàng máu dự bị giúp giải quyết hai vấn đề: 1. Đã cung cấp cơ sở dữ liệu để lựa chọn những người hiến máu có kiểu hình phù hợp, từ đó sản xuất được các bộ panel hồng cầu sàng lọc và định danh KTBT giúp triển khai xét nghiệm sàng lọc và định danh KTBT cho bệnh nhân tại Viện HHTMTW. 2. Đã cung cấp cơ sở dữ liệu để lựa chọn và cung cấp các đơn vị máu HHKNHC cho BN.

Năm 2010, Dự án cấp Nhà nước “Hoàn thiện quy trình sản xuất, bảo quản và cung cấp panel HC cho các cơ sở cung cấp máu trong toàn quốc để nâng cao chất lượng dịch vụ truyền máu” do Viện HHTMTW chủ trì đã giúp mở rộng ngân hàng máu dự bị, đồng thời các sản phẩm của Dự án là panel hồng cầu sàng lọc KTBT, panel hồng cầu định danh KTBT đã được Bộ Y tế cấp phép lưu hành trên phạm vi toàn quốc [80]. Với những thành công bước đầu trên đã giúp công tác xét nghiệm đảm bảo an toàn truyền máu về mặt miễn dịch cho BN ngày càng được nâng cao, truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia ngày càng được mở rộng.

Bên cạnh việc duy trì hoạt động của ngân hàng máu dự bị, Viện HHTMTW cũng đã xác định thêm một số KN nhóm máu ngoài hệ ABO cho những NHM tình nguyện thường xuyên nhắc lại để mở rộng ngân hàng máu dự bị, hiện tại số lượng NHM dự bị trong ngân hàng máu mà Viện đang quản lý lên tới gần 1.500 người giúp đảm bảo cung cấp một cách đầy đủ những ĐV máu HHKNHC cho BN bệnh máu nói chung và BN thalassemia nói riêng.

## Chương 2.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Nhóm I:** Phục vụ cho mục tiêu 1: Xác định tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu: Gồm 240 bệnh nhân thalassemia điều trị tại Trung tâm thalassemia, Viện HHTMTW từ tháng 01/2011 đến tháng 04/2020 được xác định KN nhóm máu hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kell (K, k), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Lutheran (Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1PK(P<sub>1</sub>). Trong đó có 98 bệnh nhân được nghiên cứu hồi cứu và 142 bệnh nhân được nghiên cứu tiền cứu. Tất cả các bệnh nhân này đều thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:
  - + Tiêu chuẩn lựa chọn:
    - ✓ Bệnh nhân thalassemia chưa có tiền sử truyền máu;
    - ✓ Bệnh nhân thalassemia đồng ý tham gia nghiên cứu.
  - + Tiêu chuẩn loại trừ:
    - ✓ Bệnh nhân thalassemia có kết quả nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính;
- **Nhóm II:** Phục vụ cho mục tiêu 2: Phân tích kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu: Gồm 142 bệnh nhân thalassemia của nhóm I được truyền máu HHKNHC ngoài hệ ABO.
  - + Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được lựa chọn và truyền máu HHKNHC trong suốt quá trình điều trị.
  - + Tiêu chuẩn loại trừ:

- ✓ Bệnh nhân đến Viện HHTMTW khám, làm chẩn đoán xác định và truyền máu HHKNHC một đợt duy nhất sau đó không quay lại điều trị: 32 bệnh nhân của nhóm I.
- ✓ Bệnh nhân không tuân thủ theo đúng phác đồ truyền máu (có truyền máu ở BV tuyến dưới xen kẽ giữa các lần truyền máu tại Viện HHTMTW): 66 bệnh nhân của nhóm I.

Như vậy sau khi loại trừ 98 bệnh nhân, còn 142 bệnh nhân của nhóm I được tiếp tục nghiên cứu cho mục tiêu 2, trong đó có 38 bệnh nhân được nghiên cứu hồi cứu và 104 bệnh nhân được nghiên cứu tiền cứu. Tất cả 142 bệnh nhân này đều được lựa chọn và truyền máu HHKNHC ngay từ lần đầu tiên nhập viện và trong suốt quá trình điều trị tại Viện, được theo dõi dọc từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu truyền máu đến thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc bệnh nhân dừng điều trị.

### ***2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu***

Nghiên cứu được thực hiện tại Viện Huyết học truyền máu Trung ương từ tháng 01/2011 đến tháng 04/2020.

### ***2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu***

- Các KN ngoài hệ ABO được lựa chọn để thực hiện truyền hòa hợp cho BN thalassemia bao gồm 17 kháng nguyên của 6 hệ nhóm máu sau:
  - + Hệ Rh: 5 kháng nguyên: D, C, c, E, e;
  - + Hệ Lewis: 2 kháng nguyên: Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>;
  - + Hệ Kidd: 2 kháng nguyên: Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>;
  - + Hệ MNS: 5 kháng nguyên: M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>;
  - + Hệ Duffy: 2 kháng nguyên: Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>;
  - + Hệ P1PK: 1 kháng nguyên: P<sub>1</sub>.

Trong nghiên cứu này, mặc dù bệnh nhân được xác định kháng nguyên K, k của hệ Kell và kháng nguyên Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup> của hệ Lutheran nhưng chúng tôi không đề cập đến việc chọn máu và truyền máu hòa hợp 4 kháng nguyên này vì có sự phù hợp hoàn toàn các kháng nguyên này giữa bệnh nhân và người hiến máu.

- Đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn: Là đơn vị máu hòa hợp cả 17 kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO, bao gồm Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1PK (P<sub>1</sub>).
- Đơn vị máu hòa hợp không hoàn toàn: Đơn vị máu không hòa hợp đủ 17/17 kháng nguyên của 6 hệ nhóm máu trên.
- Trong trường hợp không lựa chọn được đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hoàn toàn (không huy động được người hiến máu đến hiến máu cho bệnh nhân): Dựa trên các nghiên cứu về tính sinh miễn dịch của các kháng nguyên nhóm máu, ý nghĩa lâm sàng của các kháng thể và tỷ lệ các loại KTBT ở bệnh nhân gặp tại Viện HHTMTW mà lựa chọn đơn vị máu hòa hợp KN theo thứ tự ưu tiên như sau: D > E > Mi<sup>a</sup> > c > Fy<sup>a</sup> > C > Jk<sup>a</sup> > P<sub>1</sub> > M > e > Le<sup>a</sup> > Le<sup>b</sup> > S > s > N > Fy<sup>b</sup> > Jk<sup>b</sup> [20], [37], [38], [39], [81].

#### ***2.1.4. Tiêu chuẩn lưu trữ đơn vị máu***

Theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới: Các đơn vị máu HHKNHC để truyền cho bệnh nhân thalassemia đảm bảo được lưu trữ ở nhiệt độ 2 – 8°C và thời gian lưu trữ không quá 7 ngày [1].

### **2.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ thiếu máu**

Phân loại thiếu máu dựa theo tài liệu hướng dẫn “Thiếu máu: phân loại và điều trị thiếu máu” (Bệnh học nội khoa, Nhà xuất bản Y học) của tác giả Phạm Quang Vinh (2012) [82]:

- Thiếu máu mức độ nhẹ: Nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân từ 90 g/l đến dưới 120 g/l [82].
- Thiếu máu mức độ trung bình: Nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân từ 60 g/l đến dưới 90 g/l [82].
- Thiếu máu mức độ nặng: Nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân từ 30 g/l đến dưới 60 g/l [82].
- Thiếu máu mức độ rất nặng: Nồng độ huyết sắc tố của bệnh nhân dưới 30 g/l [82].

### **2.1.6. Tiêu chuẩn kết thúc một đợt điều trị**

- Huyết sắc tố của bệnh nhân sau truyền tăng lên 90 – 105 g/l theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới [1];
- Các biến chứng cấp của bệnh được điều trị ổn định (nhiễm trùng, tổn thương gan cấp ...) [1].

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Mục tiêu 1: Xác định tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương**

#### **2.2.1.1. Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu.

#### **2.2.1.2. Mẫu và cách chọn mẫu**

- Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.



- Cỡ mẫu: Dựa vào công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu;

p: tỉ lệ mắc từ một nghiên cứu trước tại 1 quần thể tương tự như nghiên cứu này hoặc nghiên cứu của chính tác giả;

$\Delta$ : khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ của quần thể; chọn  $\Delta = 0,05$ ;

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê,  $Z_{1-\alpha/2}$ : hệ số tin cậy; giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha$  được chọn. Chọn  $\alpha = 0,05$  (khoảng tin cậy 95%), giá trị  $Z_{1-\alpha/2}$  là 1,96.

Dựa vào nghiên cứu của tác giả Đỗ Trung Phần (2000) [83] về tỷ lệ một số KN nhóm máu ở người Việt Nam giai đoạn 1995 – 2000 cho thấy kháng nguyên S chiếm tỷ lệ thấp nhất (9,6%), chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu để nghiên cứu mục tiêu 1 là 133 bệnh nhân. Cỡ mẫu thực tế cho mục tiêu 1 trong nghiên cứu chúng tôi là 240 bệnh nhân.

### 2.2.1.3. Các biến số nghiên cứu

- Thông tin chung: tuổi, giới, cân nặng, tiền sử truyền máu, thể bệnh.
- Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO;
- Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e của hệ nhóm máu Rh;
- Tỷ lệ kháng nguyên  $Le^a$ ,  $Le^b$  của hệ nhóm máu Lewis;
- Tỷ lệ kháng nguyên K, k của hệ nhóm máu Kell;
- Tỷ lệ kháng nguyên  $Jk^a$ ,  $Jk^b$  của hệ nhóm máu Kidd;
- Tỷ lệ kháng nguyên M, N, S, s,  $Mi^a$  của hệ nhóm máu MNS;
- Tỷ lệ kháng nguyên  $Lu^a$ ,  $Lu^b$  của hệ nhóm máu Lutheran;
- Tỷ lệ kháng nguyên  $Fy^a$ ,  $Fy^b$  của hệ nhóm máu Duffy;

- Tỷ lệ kháng nguyên P<sub>1</sub> của hệ nhóm máu P1PK.

#### 2.2.1.4. Kỹ thuật thu thập số liệu

- Thông tin chung: Phỏng vấn bệnh nhân theo bệnh án nghiên cứu kết hợp với hỏi cứu hồ sơ bệnh án để lấy các thông tin về tuổi, giới, cân nặng, tiền sử truyền máu, thể bệnh.
- Các xét nghiệm: Thực hiện xét nghiệm, lấy các chỉ số cần nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu.

#### 2.2.1.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Thu thập các thông tin chung của đối tượng nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu.
- Bước 2: Thực hiện xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO và một số kháng nguyên của 8 hệ nhóm máu bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel, bao gồm: Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kell (K, k), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Lutheran (Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1PK (P<sub>1</sub>).
- Bước 3: Thu thập kết quả xác định kháng nguyên của bệnh nhân vào bệnh án nghiên cứu.
- Bước 4: Nhập thông tin từ bệnh án nghiên cứu vào phần mềm SPSS 16.0.
- Bước 5: Tính tỷ lệ nhóm máu hệ ABO và tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của các hệ nhóm máu Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, P1PK.

#### 2.2.1.6. Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu mục tiêu 1

- Xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO, Rh(D):
  - + Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4-5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ngưng kết cột gel.

- + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm:
  - Gelcard ABO, Rh(D) Forward & Reverse Grouping Card with Autocontrol của hãng Tulip, Ấn Độ.
  - Hồng cầu mẫu của Viện HHTMTW.
- + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
- + Thời điểm thực hiện: Bệnh nhân nhập viện lần đầu tiên.
- Xét nghiệm xác định các kháng nguyên của hệ Rh(C, c, E, e), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kell (K, k), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Lutheran (Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1PK(P<sub>1</sub>):
  - + Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ngưng kết cột gel.
  - + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm: Kháng huyết thanh của hãng CE, Đức và Sanquin, Hà Lan.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Bệnh nhân nhập viện lần đầu tiên.
- Xét nghiệm Coombs trực tiếp: được thực hiện tại Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW, bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel. Xét nghiệm này được thực hiện tại các thời điểm bệnh nhân nhập viện.
  - + Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ngưng kết cột gel.
  - + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm: Gelcard AHG (Coombs) đa giá của hãng Tulip, Ấn Độ.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Bệnh nhân nhập viện lần đầu tiên.

### 2.2.1.7. Phương tiện nghiên cứu sử dụng trong mục tiêu 1

- Máy ly tâm ống thẳng;
- Tủ lạnh bảo quản thuốc thử, hóa chất xét nghiệm;
- Kính hiển vi;
- Bình cách thủy;
- Hệ thống máy làm xét nghiệm bán tự động Matrix Gel Sytem của hãng Tulip, Ấn Độ, bao gồm máy ủ, máy ly tâm, máy đọc kết quả.

### 2.2.2. Mục tiêu 2: Phân tích kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

#### 2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không ngẫu nhiên, không đối chứng.

#### 2.2.2.2. Mẫu và cách chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân ở nhóm I thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu cho mục tiêu 2.

#### 2.2.2.3. Các biến số nghiên cứu

- Các biến số nghiên cứu về kết quả lựa chọn đơn vị máu HHKNHC cho BN thalassemia:
  - + Khả năng tìm được người hiến máu hòa hợp trong ngân hàng máu dự bị;
  - + Kết quả huy động người hiến máu;
  - + Tỷ lệ đáp ứng so với dự trù của lâm sàng;
  - + Số đơn vị máu trung bình và tổng số đơn vị máu chọn được cho bệnh nhân;
  - + Kết quả lựa chọn đơn vị máu theo số lượng kháng nguyên hồng cầu hòa hợp;
  - + Kết quả lựa chọn đơn vị máu theo một số kiểu hình hay gặp ở bệnh nhân thalassemia;

- + Kết quả phản ứng hòa hợp ở 3 điều kiện: 22°C, 37°C và kháng globulin người.
- Các biến số nghiên cứu về hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho BN thalassemia:
  - + Sự thay đổi lượng huyết sắc tố tại thời điểm trước truyền máu và sau mỗi đợt điều trị;
  - + Sự thay đổi chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH tại thời điểm trước truyền máu và sau mỗi đợt điều trị;
  - + Thể tích máu truyền trung bình trong một đợt điều trị;
  - + Thể tích máu truyền trên một kg cân nặng trong một đợt điều trị;
  - + Khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu;
  - + Tỷ lệ KTBT ở bệnh nhân trước và sau khi thực hiện truyền máu hòa hợp KN nhóm máu;
  - + Tỷ lệ bệnh nhân có phản ứng truyền máu.
  - + Một số ca bệnh điển hình về hiệu quả truyền máu HHKNHC.

#### 2.2.2.4. Kỹ thuật thu thập số liệu

- Các chỉ số về kết quả lựa chọn đơn vị máu HHKNHC: Quan sát, phỏng vấn người thực hiện theo bệnh án nghiên cứu.
- Triệu chứng lâm sàng: Quan sát, phỏng vấn BN theo bệnh án nghiên cứu.
- Các xét nghiệm: Thực hiện xét nghiệm, lấy các chỉ số cần nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu.

#### 2.2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Ước tính lượng máu cần truyền cho BN và chỉ định truyền máu:
  - + Tính lượng máu cần truyền để nâng huyết sắc tố của bệnh nhân sau truyền lên 90 – 105 g/l theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới [1].

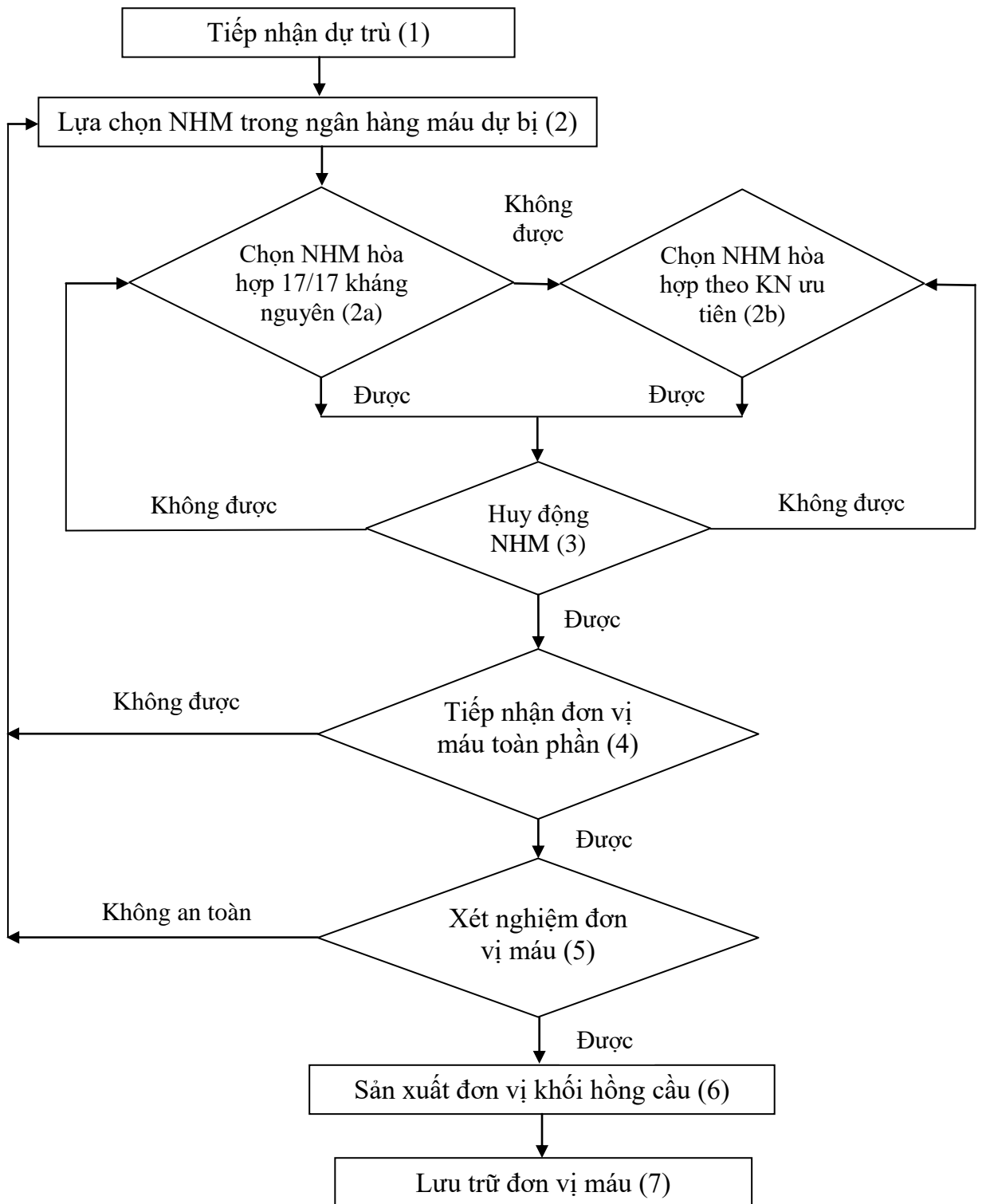
- + Lượng máu cần truyền tính theo công thức sau: Với khối hồng cầu có hematocrit là 0,6 l/l, để lượng huyết sắc tố tăng 10 g/l thì lượng máu cần truyền là 3,5 ml/kg [1]. Như vậy, công thức để tính lượng máu cần truyền là:

$$\text{Thể tích khối hồng cầu cần truyền (ml)} = (\text{Hb}_{\text{cần tăng}} \times 3,5 \times \text{P}) / 10$$

Trong đó: P: Trọng lượng cơ thể

Ví dụ: Một bệnh nhân nặng 50 kg, để nâng huyết sắc tố từ 80 g/l lên 100 g/l thì thể tích hồng cầu cần chỉ định là 350 ml.

- Bước 2: Lựa chọn các đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu để truyền cho BN: Được thực hiện theo quy trình đã được Viện HHTMTW phê duyệt như sau:



**Sơ đồ 2.1. Quy trình lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia**

Diễn giải cụ thể các bước thực hiện:

1. Tiếp nhận dự trữ của lâm sàng.
2. Lựa chọn người hiến máu trong ngân hàng máu dự bị
  - Ngân hàng máu dự bị của Viện HHTMTW được xây dựng từ năm 2007 bao gồm những người hiến máu tình nguyện nhắc lại và những cán bộ nhân viên của Viện HHTMTW. Những người hiến máu dự bị này đã được xác định nhóm máu hệ ABO và 21 kháng nguyên của 8 hệ nhóm máu ngoài hệ ABO đó là hệ Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kell (K, k), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s, Mi<sup>a</sup>), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), P1Pk (P<sub>1</sub>), Lutheran (Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>). Hiện tại, số lượng người hiến máu trong ngân hàng máu dự bị mà Viện HHTM đang quản lý là gần 1500 người hiến máu;
  - 2a. Dựa trên dữ liệu về các KN hồng cầu của người hiến máu trong ngân hàng máu dự bị được quản lý tại Viện HHTMTW, chọn đủ số lượng người hiến máu hòa hợp 17/17 kháng nguyên với BN.
  - 2b. Trong trường hợp không chọn được đủ người hiến máu hòa hợp 17/17 kháng nguyên với BN: Thực hiện chọn người hiến máu hòa hợp kháng nguyên theo thứ tự ưu tiên sau: D > E > Mi<sup>a</sup> > c > Fy<sup>a</sup> > C > Jk<sup>a</sup> > P<sub>1</sub> > M > e > Le<sup>a</sup> > Le<sup>b</sup> > S > s > N > Fy<sup>b</sup> > Jk<sup>b</sup> [20], [37], [38], [39], [81].
3. Huy động người hiến máu đến hiến máu bằng cách gọi điện thoại, gửi tin nhắn hoặc gửi email mời người hiến máu đến tham gia hiến máu.
  - Trường hợp huy động được người hiến máu đến hiến máu cho BN: Chuyển đến bước 4 của quy trình.



- Trường hợp không huy động được người hiến máu đến hiến máu cho BN: Lựa chọn người hiến máu khác theo bước 2a hoặc 2b của quy trình.

#### 4. Tiếp nhận đơn vị máu toàn phần:

- Người hiến máu được khám tuyến lâm sàng và thực hiện đầy đủ các xét nghiệm trước khi hiến máu theo quy định của Thông tư 26/2013-TT-BYT của Bộ Y tế [75];
- Thực hiện lấy máu vào túi dẻo theo quy trình đã được phê duyệt tại Viện HHTMTW;
- Đối với người hiến máu không đủ điều kiện hiến máu sẽ được đình chỉ hiến máu theo quy định của Thông tư 26/2013-TT-BYT của Bộ Y tế [75] và lựa chọn người hiến máu khác theo bước 2a của quy trình.

#### 5. Xét nghiệm đơn vị máu:

- Các đơn vị máu toàn phần của người hiến máu được làm xét nghiệm nhóm máu hệ ABO, Rh(D), sàng lọc KTBT, sàng lọc các bệnh lây truyền qua đường truyền máu theo quy định của Thông tư 26/2013-TT-BYT của Bộ Y tế [75];
- Các đơn vị máu có kết quả xét nghiệm không an toàn sẽ được hủy theo quy định của Thông tư 26/2013-TT-BYT của Bộ Y tế [75], lựa chọn người hiến máu khác theo bước 2a của quy trình.

#### 6. Sản xuất đơn vị khối hồng cầu:

- Các đơn vị máu toàn phần được sản xuất thành đơn vị khối hồng cầu và các loại chế phẩm máu khác theo các quy trình đã được phê duyệt tại Viện HHTMTW.

- Các đơn vị khối hồng cầu được sản xuất có hematocrit khoảng 0,6 l/l, thể tích còn 70% so với thể tích đơn vị máu toàn phần ban đầu [75], [84].

#### 7. Lưu trữ đơn vị máu:

- Các đơn vị khối hồng cầu được lưu trữ ở nhiệt độ 2 – 8°C
  - Các đơn vị khối hồng cầu được truyền cho bệnh nhân trong vòng 7 ngày tính từ thời điểm lấy máu theo đúng hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia thế giới [1].
- Bước 3: Tiến hành các xét nghiệm hòa hợp miễn dịch truyền máu: Bao gồm các xét nghiệm sau:
- + Định nhóm máu hệ ABO và Rh(D) của bệnh nhân;
  - + Định nhóm máu hệ ABO của đơn vị máu;
  - + Phản ứng hòa hợp ở 22°C, 37°C và kháng globulin người giữa huyết thanh của bệnh nhân và đơn vị khối hồng cầu của người cho.
- Bước 4: Thực hiện truyền máu và đánh giá kết quả của truyền máu thông qua:
- + Triệu chứng lâm sàng (phản ứng tan máu do truyền máu) của bệnh nhân tại thời điểm trước, trong và sau khi truyền máu của tất cả các lần truyền máu.
  - + Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, hóa sinh máu (bilirubin gián tiếp, LDH) tại thời điểm trước truyền máu và sau mỗi đợt điều trị.
  - + Tính thể tích máu truyền trung bình trong một đợt điều trị.
  - + Tính thể tích máu truyền/ kg cân nặng trong một đợt điều trị;
  - + Theo dõi sự hình thành KTBT sau truyền máu theo thời gian;

- + Báo cáo một số ca bệnh điển hình về hiệu quả truyền máu HHKNHC.

Các chỉ số xét nghiệm trước truyền máu và sau mỗi đợt điều trị, thể tích máu truyền trung bình trong một đợt điều trị, thể tích máu truyền/ kg cân nặng trung bình trong một đợt điều trị của một bệnh nhân được tính bằng giá trị trung bình của tất cả các lần nhập viện điều trị.

- Bước 5: Thu thập kết quả vào bệnh án nghiên cứu.
- Bước 6: Nhập thông tin từ bệnh án nghiên cứu vào phần mềm SPSS 16.0.
- Bước 7: Xử lý số liệu.

#### 2.2.2.6. Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu mục tiêu II

- Xét nghiệm sàng lọc KTBT:
  - + Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4-5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động của hãng Tulip, Ấn Độ và hệ thống máy tự động Magister của hãng Sanquin, Hà Lan.
  - + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm:
    - Gelcard Anti-IgG Card của hãng Tulip, Ấn Độ.
    - Gelcard Neutral của hãng Tulip, Ấn Độ.
    - Gelcard Cellbind Screen của hãng Sanquin, Hà Lan.
    - Panel hồng cầu sàng lọc KTBT của Viện HHTMTW.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Trước khi truyền máu và lặp lại sau khi bệnh nhân truyền khối hồng cầu 7 ngày (nếu bệnh nhân còn nằm viện) của mỗi đợt điều trị.

- Xét nghiệm định danh KTBT:
  - + Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4-5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động của hãng Tulip, Ấn Độ.
  - + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm:
    - Gelcard Anti-IgG Card của hãng Tulip, Ấn Độ.
    - Gelcard Neutral của hãng Tulip, Ấn Độ.
    - Panel hồng cầu định danh KTBT.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Khi xét nghiệm sàng lọc KTBT dương tính.
- Xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO, Rh(D):
  - + Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4-5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ống nghiệm.
  - + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm:
    - Huyết thanh mẫu của hãng Tulip, Ấn Độ và CE, Đức.
    - Hồng cầu mẫu của Viện HHTMTW.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Trước mỗi lần truyền máu.
- Phản ứng hòa hợp ở điều kiện: 22<sup>0</sup>C, 37<sup>0</sup>C và kháng globulin người:
  - + Mẫu bệnh phẩm: 4-5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.
  - + Kỹ thuật thực hiện: Kỹ thuật ngưng kết cột gel trên hệ thống máy bán tự động và tự động Automax 80 của hãng Tulip, Ấn Độ
  - + Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm:

- Gelcard Anti-IgG Card của hãng Tulip, Ấn Độ.
- Gelcard Neutral của hãng Tulip, Ấn Độ.
- + Nơi thực hiện: Khoa Huyết thanh học nhóm máu, Viện HHTMTW.
- + Thời điểm thực hiện: Trước mỗi lần truyền máu.
- Xét nghiệm bilirubin gián tiếp và LDH:
  - + Mẫu bệnh phẩm: 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng Heparin.
  - + Máy xét nghiệm: AU5800 và AU680 của hãng Beckman Coulter, Mỹ.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Hóa Sinh, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Trước truyền khối hồng cầu và sau một đợt điều trị.
- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: được thực hiện tại các thời điểm: trước truyền khối hồng cầu và sau một đợt điều trị.
  - + Mẫu bệnh phẩm: 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA.
  - + Máy xét nghiệm: ADVIA 2120i của hãng Siemen, Ai-len.
  - + Nơi thực hiện: Khoa Tế bào – Tổ chức học, Viện HHTMTW.
  - + Thời điểm thực hiện: Trước truyền khối hồng cầu và sau một đợt điều trị.

#### 2.2.2.7. Phương tiện nghiên cứu sử dụng trong mục tiêu II

- Máy ly tâm ống thẳng;
- Tủ lạnh bảo quản thuốc thử, hóa chất xét nghiệm;
- Kính hiển vi;
- Bình cách thủy;
- Hệ thống máy làm xét nghiệm bán tự động Matrix Gel Sytem của hãng Tulip, Ấn Độ, bao gồm máy ủ, máy ly tâm, máy đọc kết quả.
- Máy tự động Automax 80 của hãng Tulip, Ấn Độ.

- Máy tự động Magister của hãng Sanquin, Hà Lan.
- Máy xét nghiệm hóa sinh AU 5800 và AU 680 của hãng Beckman Coulter.
- Máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120i của hãng Siemen, Ai-len.

### 2.3. Xử lý số liệu

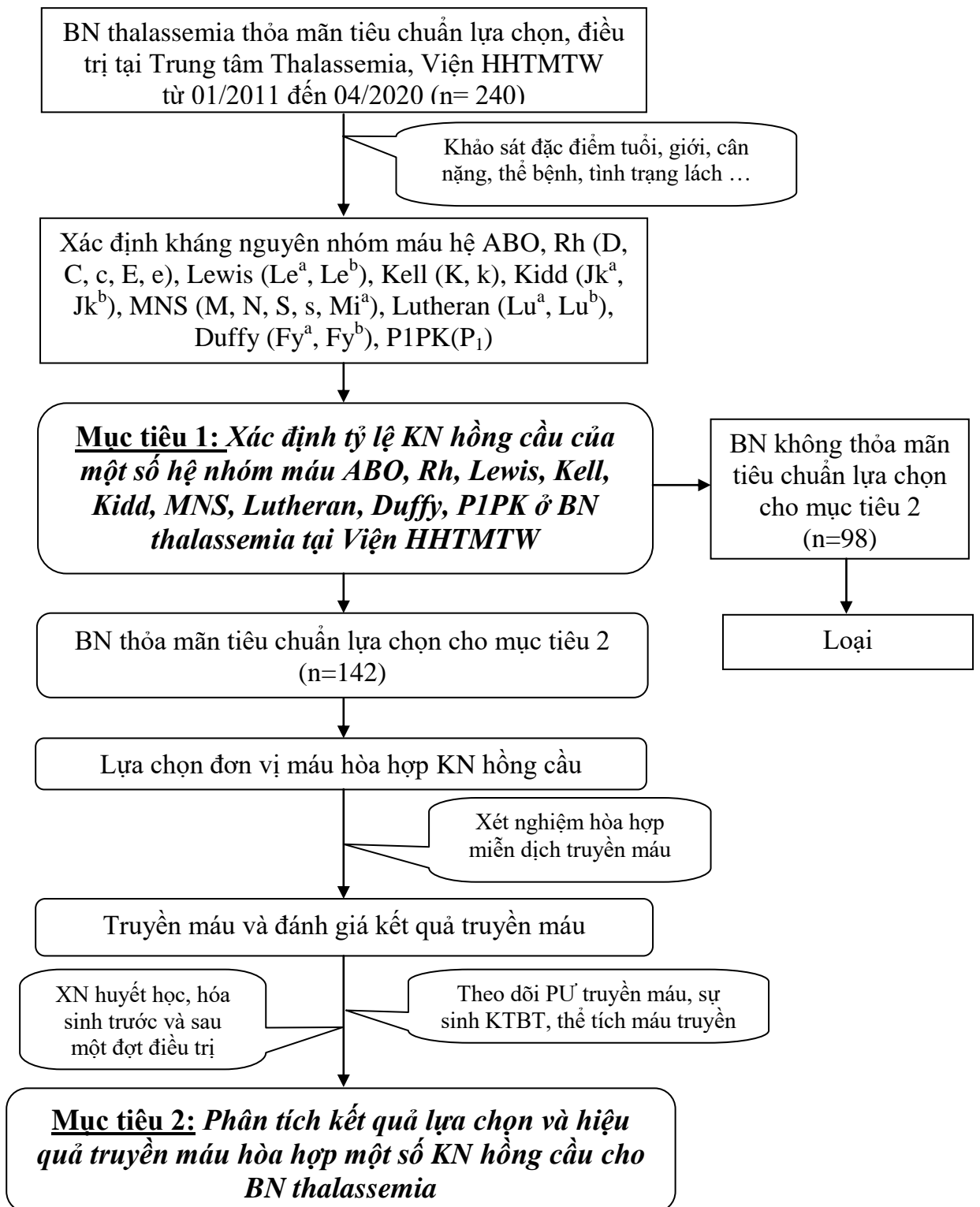
- Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.
- Mô tả kết quả:
  - + Các biến định lượng phân bố chuẩn được tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn; Các biến định lượng phân bố không chuẩn được tính trung vị và khoảng tứ phân vị (Interquartile Range - IQR). Dùng kiểm định Kolmogorov - Smirnov khi cỡ mẫu lớn hơn 50 hoặc kiểm định Shapiro - Wilk khi cỡ mẫu nhỏ hơn 50 để xác định biến thuộc phân phối chuẩn hay không. Mẫu được coi là phân phối chuẩn khi Sig > 0,05.
  - + Các biến định tính được trình bày theo tỷ lệ %.
- Đánh giá sự khác biệt:
  - + Đối với biến định lượng phân bố chuẩn: Sử dụng kiểm định T-Student.
  - + Đối với biến định lượng phân bố không chuẩn: Sử dụng kiểm định Mann-Whitney.
  - + Đối với biến định tính sử dụng kiểm định  $\chi^2$ .
  - + Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .
- Không chế sai số:
  - + Đối tượng nghiên cứu được chọn lựa chặt chẽ, thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn bệnh nhân.
  - + Nhóm xét nghiệm là những người có kinh nghiệm, tham gia thực hiện từ đầu đến cuối nghiên cứu.

- + Máy xét nghiệm và các thiết bị sử dụng được thực hiện đồng bộ trong suốt quá trình nghiên cứu.

#### **2.4. Đạo đức nghiên cứu**

- Nghiên cứu tiến hành thu thập số liệu chủ yếu từ hồ sơ bệnh án, và phần mềm quản lý xét nghiệm của Viện tại khoa Huyết thanh học nhóm máu và tại các khoa lâm sàng, không ảnh hưởng đến quá trình chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh nhân;
- Việc thu thập số liệu và thông tin chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu thực hiện đề tài. Các kết quả nghiên cứu của đề tài nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị và dự phòng các tai biến truyền máu cho người bệnh;
- Nghiên cứu đã được sự đồng ý của Lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Hội đồng Khoa học của Viện và bệnh nhân;
- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội (Quyết định số 81/HĐĐĐĐHYHN ngày 30/5/2017).
- Về bảo mật trong nghiên cứu:
  - + Các thông tin thu thập được đảm bảo bí mật, không ảnh hưởng đến sức khỏe hay đời sống của bệnh nhân;
  - + Có biện pháp để giữ bí mật riêng tư như mã hóa các thông tin cá nhân, quy định cụ thể những người có trách nhiệm được tiếp cận với các thông tin của nghiên cứu và được chia sẻ các thông tin của nghiên cứu. Việc công bố các kết quả nếu có liên quan đến các thông tin cá nhân phải được phép của cá nhân đối tượng tham gia nghiên cứu.
  - + Hồ sơ bệnh án được lưu trữ tại phòng kế hoạch tổng hợp của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

## 2.5. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu



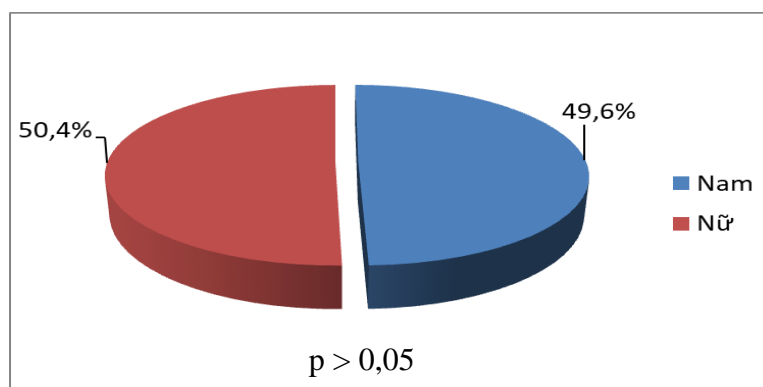
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu



### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu (n=240)**

*Nhận xét:* Trong tổng số 240 bệnh nhân thalassemia được xác định KN của một số hệ nhóm máu hồng cầu, BN nam chiếm tỷ lệ 49,6%, BN nữ chiếm tỷ lệ là 50,4%.

##### 3.1.2. Đặc điểm về tuổi và thể bệnh của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và thể bệnh của đối tượng nghiên cứu (n=240)**

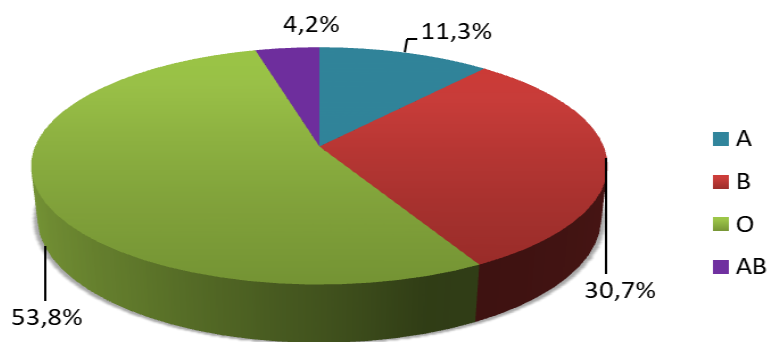
Thể bệnh	Số lượng		Tuổi (năm)
	n	Tỷ lệ (%)	Trung vị (IQR)
$\alpha$ thalassemia	37	15,4	11 (3,5 – 30,5)
$\beta$ thalassemia	70	29,2	7,5 (2 – 21,3)
$\beta$ thalassemia/ HbE	133	55,4	11 (3 – 24)
Tổng số	240	100	10 (3 – 24)

*Nhận xét:* Bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất là 55,4%, sau đó đến bệnh nhân  $\beta$  thalassemia (29,2%), gặp ít nhất là bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia (15,4%). Tuổi trung vị của bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia và  $\beta$

thalassemia/ HbE là 11 tuổi, tuổi trung vị của bệnh nhân  $\beta$  thalassemia là 7,5 tuổi.

### 3.2. Xác định tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ABO, Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, P1PK ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

#### 3.2.1. Hệ ABO



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các nhóm máu hệ ABO (n=240)**

*Nhận xét:* Kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ nhóm máu A, B, O và AB gặp ở bệnh nhân thalassemia lần lượt là 11,3%, 30,7%, 53,8% và 4,2%.

#### 3.2.2. Hệ Rh

**Bảng 3.2. Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e của hệ nhóm máu Rh (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
D	240	240	100
C	240	230	95,8
c	240	88	36,7
E	240	71	29,6
e	240	233	97,1

*Nhận xét:* Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e gặp ở BN thalassemia lần lượt là 100%, 95,8%, 36,7%, 29,6% và 97,1%.

**Bảng 3.3. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Rh (n=240)**

Kiểu hình		n	Tỷ lệ (%)
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	D+C+c-E-e+	143	59,6
R <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	D+C+c+E+e+	52	21,7
R <sub>1</sub> r	D+C+c+E-e+	25	10,4
R <sub>1</sub> R <sub>z</sub>	D+C+c-E+e+	9	3,8
R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	D+C-c+E+e-	6	2,5
R <sub>2</sub> r	D+C-c+E+e+	3	1,3
R <sub>0</sub> R <sub>0</sub>	D+C-c+E-e+	1	0,4
R <sub>2</sub> R <sub>z</sub>	D+C+c+E+e-	1	0,4
Tổng		240	100

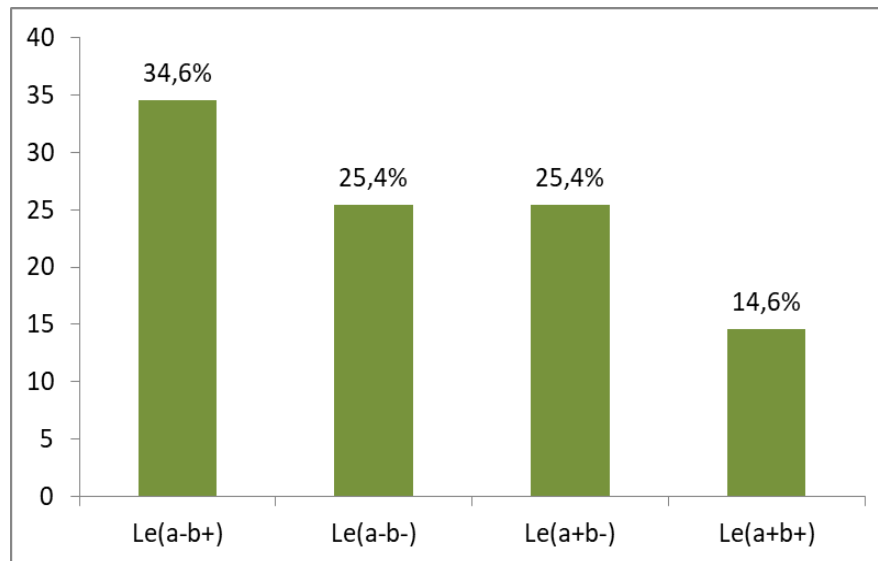
*Nhận xét:* Bệnh nhân có kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%), sau đó đến kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (21,7%) và R<sub>1</sub>r (10,4%), các KH khác ít gặp hơn.

### 3.2.3. Hệ Lewis

**Bảng 3.4. Tỷ lệ kháng nguyên Le<sup>a</sup> và Le<sup>b</sup> của hệ nhóm máu Lewis (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
Le <sup>a</sup>	240	96	40
Le <sup>b</sup>	240	118	49,2

*Nhận xét:* Trong tổng số 240 bệnh nhân thalassemia, tỷ lệ bệnh nhân có kháng nguyên Le<sup>a</sup> trên bề mặt hồng cầu là 40%, tỷ lệ bệnh nhân có kháng nguyên Le<sup>b</sup> trên bề mặt hồng cầu là 49,2%.



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Lewis (n=240)**

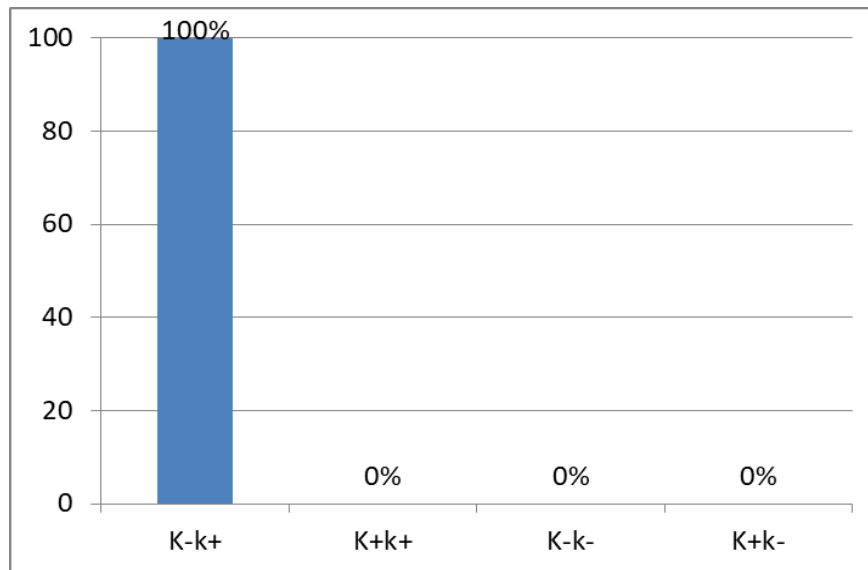
*Nhận xét:* Kiểu hình thường gặp nhất của hệ nhóm máu Lewis ở BN thalassemia là Le(a-b+) chiếm tỷ lệ 34,6%, sau đó đến kiểu hình Le(a-b-) và Le(a+b-) cùng chiếm tỷ lệ 25,4% và ít gặp nhất là kiểu hình Le(a+b+) chiếm tỷ lệ 14,6%.

#### 3.2.4. Hệ Kell

**Bảng 3.5. Tỷ lệ kháng nguyên K và k của hệ nhóm máu Kell (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
K	240	0	0
k	240	240	100

*Nhận xét:* Cả 240 bệnh nhân thalassemia đều có kháng nguyên k trên bề mặt hồng cầu, chiếm tỷ lệ 100%, không gặp bệnh nhân nào có kháng nguyên K.



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Kell (n=240)**

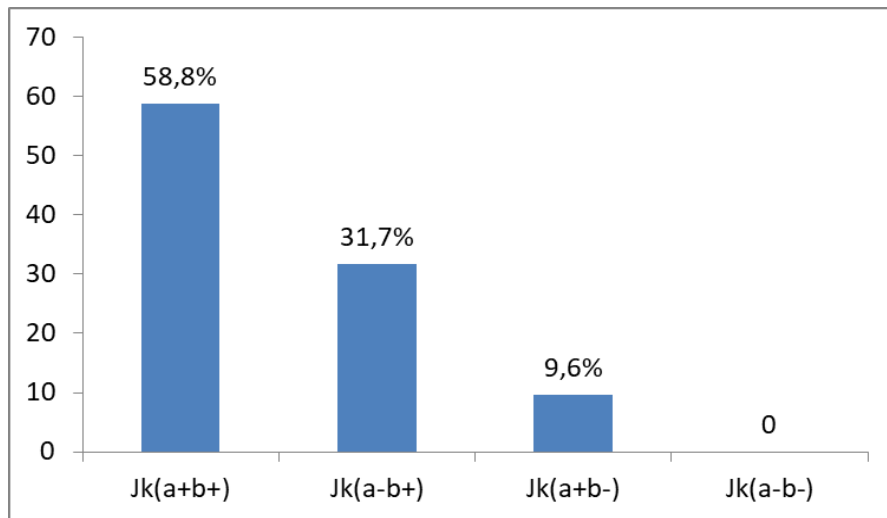
*Nhận xét:* Cả 240 bệnh nhân thalassemia đều có kiểu hình là K-k+ chiếm tỷ lệ 100%, không gặp bất kỳ bệnh nhân nào có kiểu hình K+k+, K-k- và K+k-.

### 3.2.5. Hệ Kidd

**Bảng 3.6. Tỷ lệ kháng nguyên  $Jk^a$ ,  $Jk^b$  của hệ nhóm máu Kidd (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
$Jk^a$	240	164	68,3
$Jk^b$	240	217	90,4

*Nhận xét:* Trong 240 bệnh nhân thalassemia được xác định kháng nguyên hồng cầu, có 164 bệnh nhân có kháng nguyên  $Jk^a$  trên bề mặt HC chiếm tỷ lệ 68,3%, 217 bệnh nhân có kháng nguyên  $Jk^b$  trên bề mặt HC chiếm tỷ lệ 90,4%.



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Kidd (n=240)**

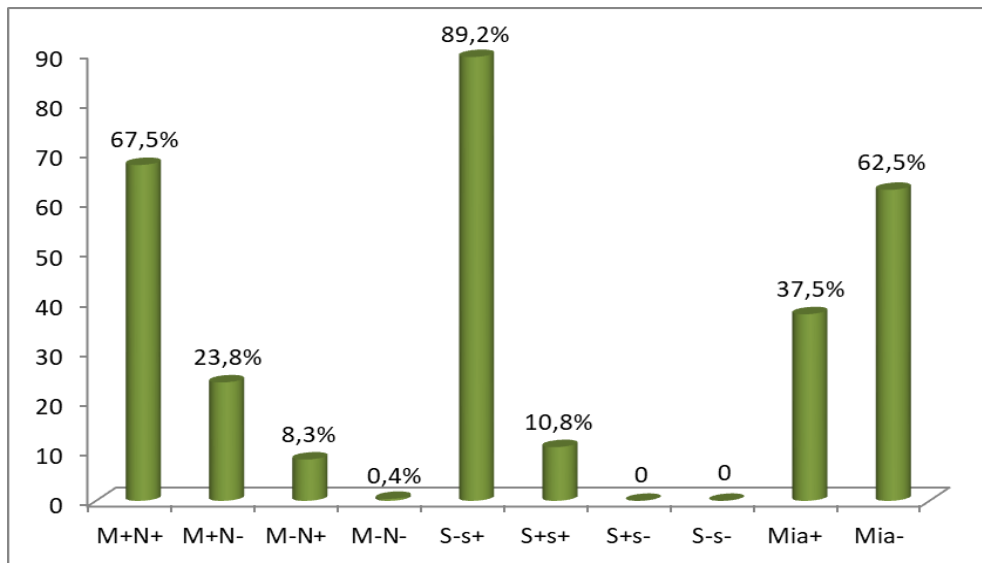
*Nhận xét:* Kiểu hình của hệ nhóm máu Kidd hay gặp nhất ở BN thalassemia là Jk(a+b+) (58,8%), sau đó đến kiểu hình Jk(a-b+) (31,7%), thấp nhất là kiểu hình Jk(a+b-) (9,6%), không gặp BN nào có kiểu hình Jk(a-b-).

### 3.2.6. Hệ MNS

**Bảng 3.7. Tỷ lệ kháng nguyên M, N, S, s, Mi<sup>a</sup> của hệ nhóm máu MNS (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
M	240	219	91,3
N	240	182	75,8
S	240	26	10,8
s	240	240	100
Mi <sup>a</sup>	240	90	37,5

*Nhận xét:* Tỷ lệ kháng nguyên M, N, s ở bệnh nhân thalassemia gặp với tỷ lệ khá cao, lần lượt là 91,3%, 75,8% và 100%, trong khi đó kháng nguyên S và Mi<sup>a</sup> gặp với tỷ lệ thấp hơn thứ tự là 10,8% và 37,5% (bảng 3.7).



**Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu MNS (n=240)**

*Nhận xét:* Trong số 240 bệnh nhân thalassemia được xác định kháng nguyên hồng cầu:

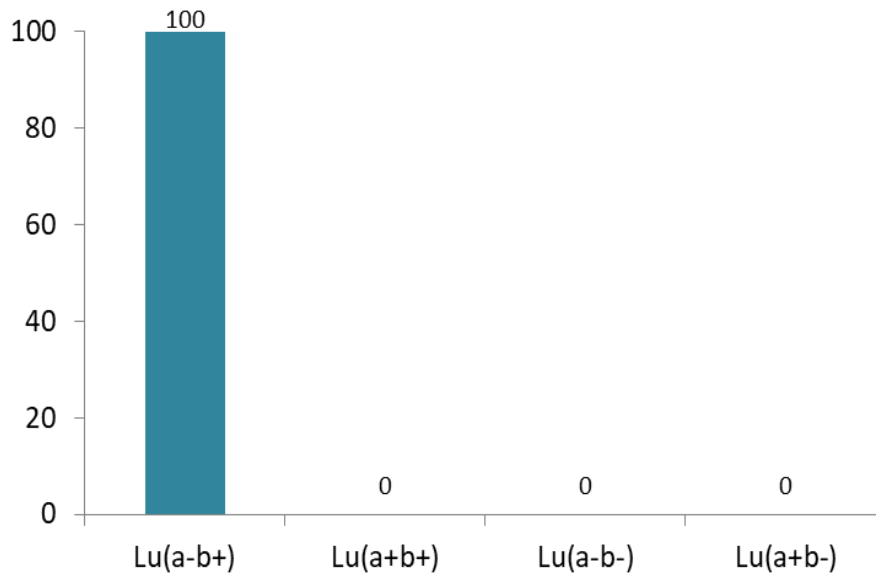
- Kiểu hình MN: M+N+: 67,5%, M+N-: 23,8%, M-N+: 8,3% và M-N-: 0,4%;
- Kiểu hình Ss: S-s+: 89,2%, S+s+: 10,8%, không gặp BN nào có kiểu hình S+s- hoặc S-s-.
- Kiểu hình Mi<sup>a</sup>: Mi<sup>a</sup>+: 37,5%, Mi<sup>a</sup>-: 62,5%.

### 3.2.7. Hệ Lutheran

**Bảng 3.8. Tỷ lệ kháng nguyên Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup> của hệ nhóm máu Lutheran (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
Lu <sup>a</sup>	240	0	0
Lu <sup>b</sup>	240	240	100

*Nhận xét:* Cả 240 bệnh nhân thalassemia đều có kháng nguyên Lu<sup>b</sup> trên bề mặt hồng cầu chiếm tỷ lệ 100%, không gặp bệnh nhân nào có kháng nguyên Lu<sup>a</sup>.



**Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Lutheran (n=240)**

*Nhận xét:* Cả 240 bệnh nhân thalassemia được xác định KN hồng cầu đều có kiểu hình Lu(a-b+) chiếm tỷ lệ 100% mà không gặp kiểu hình nào khác của hệ Lutheran.

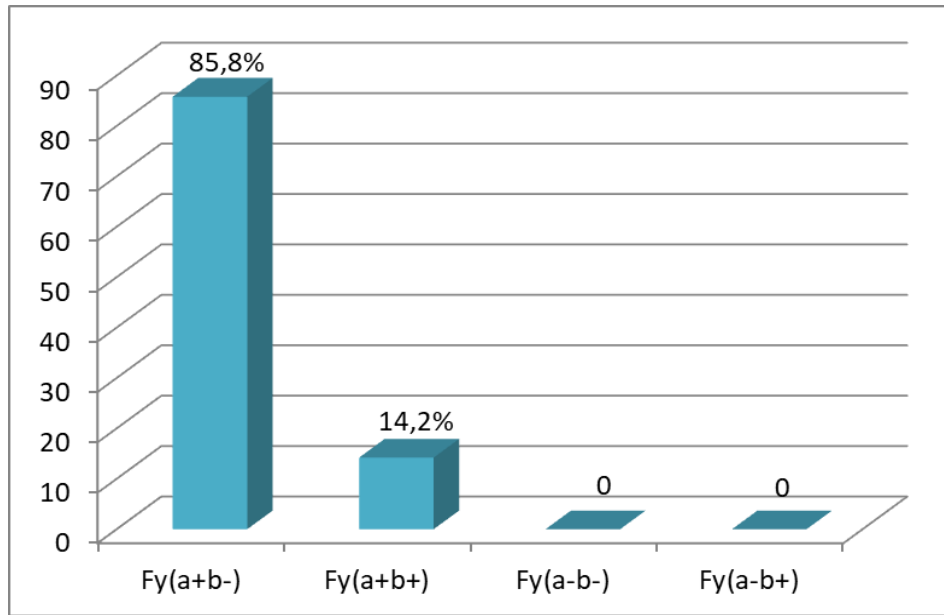
### 3.2.8. Hệ Duffy

**Bảng 3.9. Tỷ lệ kháng nguyên  $Fy^a$ ,  $Fy^b$  của hệ nhóm máu Duffy (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
$Fy^a$	240	240	100
$Fy^b$	240	34	14,2

*Nhận xét:* 100% bệnh nhân thalassemia đều có kháng nguyên  $Fy^a$  trên bề mặt hồng cầu, trong khi đó bệnh nhân có kháng nguyên  $Fy^b$  chỉ chiếm tỷ lệ 14,2%.





**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ một số kiểu hình của hệ nhóm máu Duffy (n=240)**

*Nhận xét:* Kiểu hình Fy(a+b-) là thường gặp ở nhóm bệnh nhân thalassemia được xác định KN nhóm máu, kiểu hình này chiếm tới 85,8%, trong khi đó kiểu hình Fy(a+b+) chỉ chiếm tỷ lệ 14,2% và không gặp bệnh nhân nào có kiểu hình Fy(a-b-) và Fy(a-b+).

### 3.2.9. Hệ P1PK

**Bảng 3.10. Tỷ lệ kháng nguyên P<sub>1</sub> của hệ nhóm máu P1PK (n=240)**

Kháng nguyên	Số mẫu nghiên cứu	Số mẫu dương tính	Tỷ lệ (%)
P <sub>1</sub>	240	97	40,4

*Nhận xét:* Trong 240 bệnh nhân thalassemia được xác định kháng nguyên hồng cầu, có 97 bệnh nhân có kháng nguyên P<sub>1</sub> dương tính, chiếm tỷ lệ 40,4%.

### 3.2.10. Một số kiểu hình nhóm máu hay gặp ở bệnh nhân thalassemia

**Bảng 3.11. Một số kiểu hình nhóm máu hay gặp ở bệnh nhân thalassemia**

Tổ hợp kiểu hình	n	Tỷ lệ (%)
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N-, S-s+, Mi <sup>a</sup> -, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> -	5	2,1
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi <sup>a</sup> -, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> -	4	1,7
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi <sup>a</sup> -, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> +	3	1,3
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a-b+), M+N+, S-s+, Mi <sup>a</sup> +, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> -	3	1,3
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi <sup>a</sup> +, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> -	3	1,3
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi <sup>a</sup> +, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> +	3	1,3
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> , Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi <sup>a</sup> -, Fy(a+b-), P <sub>1</sub> -	2	0,8

*Nhận xét:* Một số kiểu hình nhóm máu hay gặp ở BN thalassemia:

- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N-, S-s+, Mi<sup>a</sup>-, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>-: 2,1%;
- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>-, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>-: 1,7%;
- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>-, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>+: 1,3%;
- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a-b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>+, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>-: 1,3%;
- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>+, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>-: 1,3%;
- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>+, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>+: 1,3%;
- Kiểu hình R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>-, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>-: 0,8%.

### 3.3. Phân tích kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

#### 3.3.1. Kết quả lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

**Bảng 3.12. Số lượng kiểu hình và kháng nguyên âm tính trung bình của một bệnh nhân (n=142)**

Số BN nghiên cứu	Tổng số tổ hợp các kiểu hình	Số lượng KN âm tính của 1 bệnh nhân		
		Trung bình	Ít nhất	Nhiều nhất
142	106	6 ±1,6	3	9

*Nhận xét:* Trong 142 bệnh nhân thalassemia được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu, có 106 kiểu hình khác nhau, số kháng nguyên âm tính trung bình của một BN là 6 kháng nguyên, số kháng nguyên âm tính ít nhất của một BN là 3 kháng nguyên, số kháng nguyên âm tính nhiều nhất của một BN là 9 kháng nguyên.

**Bảng 3.13. Khả năng tìm được người hiến máu trong ngân hàng máu dự bị có các kháng nguyên hồng cầu hòa hợp với bệnh nhân (n=142)**

Số kháng nguyên âm tính của BN	Số lượng NHM hòa hợp		
	Trung vị (IQR)	Ít nhất	Nhiều nhất
3/17 (n=6)	379 (298-411)	145	458
4/17 (n=25)	115 (69-312)	22	430
5/17 (n=26)	73 (25-230)	14	375
6/17 (n=34)	38 (16-62)	5	262
7/17 (n=26)	19 (10-40)	5	155
8/17 (n=15)	9 (6-23)	3	49
9/17 (n=10)	6 (4-12)	3	13
Chung (n=142)	39 (13-107)	3	458

*Nhận xét:* Bệnh nhân càng có nhiều KN âm tính thì khả năng tìm được NHM hòa hợp càng khó, cụ thể: BN có 3 KN âm tính thì có 379 người hiến máu hòa hợp; BN có 4 KN âm tính thì có 115 người hiến máu hòa hợp; Còn BN có 9 KN âm tính chỉ có 6 người hiến máu hòa hợp.

**Bảng 3.14. Khả năng tìm được người hiến máu hòa hợp trong ngân hàng máu dự bị đối với một số tổ hợp kháng nguyên âm tính thường gặp ở bệnh nhân thalassemia**

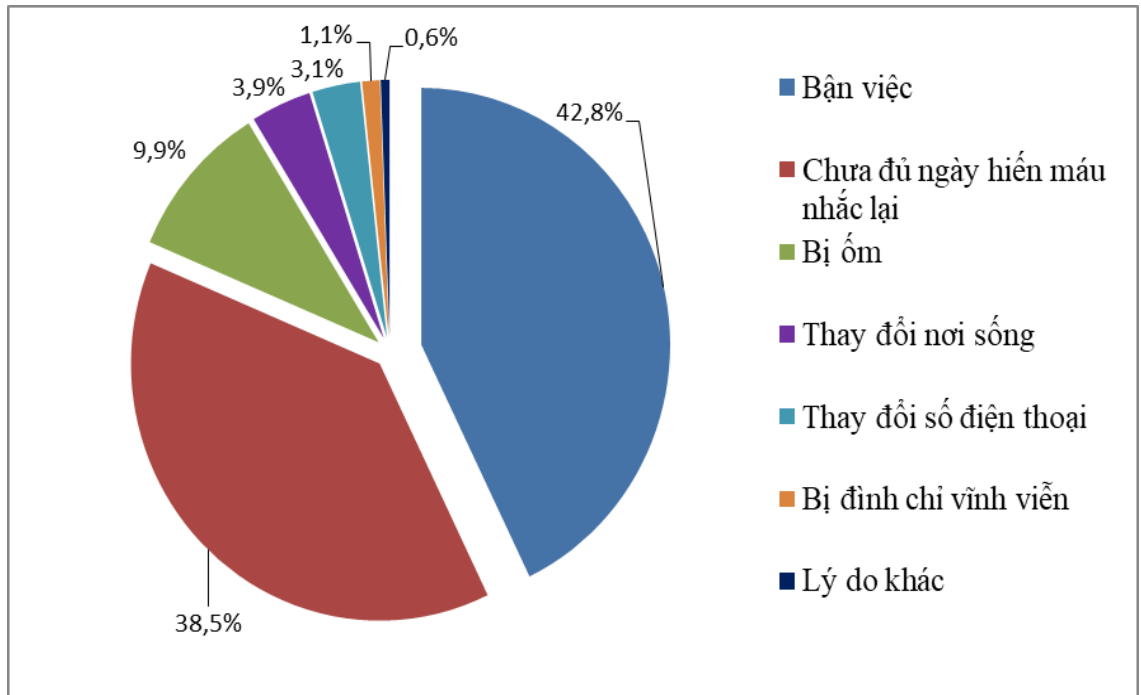
Kiểu hình	Số lượng BN	Số lượng NHM hòa hợp
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, N-, Le <sup>a</sup> -	12	115
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, P <sub>1</sub> -, Le <sup>a</sup> -	11	238
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, P <sub>1</sub> -, N-	8	111
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, Le <sup>a</sup> -	6	78
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, N-, Le <sup>b</sup> -	6	17
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Jk <sup>a</sup> -, N-, Le <sup>a</sup> -	5	37
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, N-	5	39
c-, E-, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, N-, Le <sup>a</sup> -	5	37
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, P <sub>1</sub> -, Le <sup>b</sup> -	5	46
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, P <sub>1</sub> -	4	80
<b>Tổng</b>	<b>67</b>	<b>798</b>

*Nhận xét:* Kết quả bảng 3.14 cho thấy một số tổ hợp KN âm tính hay gặp ở BN thalassemia và số lượng NHM trong ngân hàng máu dự bị hòa hợp với bệnh nhân.

**Bảng 3.15. Tình hình huy động người hiến máu**

Tổng số BN	Tổng số lượt NHM đã được huy động	Số lượt NHM đã được huy động thành công	Tỷ lệ thành công (%)
142	6.713	4.055	60,4

*Nhận xét:* Để có được 4.055 đơn vị máu hòa hợp KN hồng cầu truyền cho 142 bệnh nhân thalassemia, chúng tôi đã phải huy động tới 6.713 lượt NHM, tỷ lệ NHM được huy động thành công đến hiến máu cho BN thalassemia là 60,4%.



**Biểu đồ 3.9. Một số khó khăn khi huy động người hiến máu dự bị**

*Nhận xét:* Một số khó khăn gặp phải khi huy động NHM dự bị đến hiến đơn vị máu hòa hợp KN nhóm máu cho BN thalassemia là:

1. Người hiến máu bận việc riêng không đến hiến máu được, chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,8%;
2. Người hiến máu chưa đủ ngày hiến máu nhắc lại, chiếm tỷ lệ 38,5%;
3. Người hiến máu bị ốm không thể đến hiến máu chiếm tỷ lệ 9,9%;
4. Người hiến máu thay đổi nơi sống và thay đổi số điện thoại chiếm tỷ lệ nhỏ (3,9% và 3,1%);
5. Các nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

**Bảng 3.16. Tỷ lệ đáp ứng đơn vị khối hồng cầu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu**

Tổng số bệnh nhân	Tổng số đơn vị KHC dự trữ của lâm sàng	Tổng số đơn vị KHC đã được đáp ứng	Tỷ lệ đáp ứng (%)
142	4.246	4.055	95,5

*Nhận xét:* Trong tổng số 4.246 đơn vị KHC được trung tâm thalassemia dự trữ để truyền cho BN, chúng tôi đã đáp ứng được 4.055 đơn vị máu HHKNHC, tỷ lệ đáp ứng đơn vị máu HHKNHC cho BN là 95,5%.

**Bảng 3.17. Số lượng đơn vị khối hồng cầu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu đã lựa chọn được cho bệnh nhân**

Tổng số đơn vị KHC đã lựa chọn được	Số đơn vị máu đã chọn được cho 1 bệnh nhân		
	Trung vị (IQR)	Ít nhất	Nhiều nhất
4.055	14,5 (6 - 29)	6	265

*Nhận xét:* Đã chọn được 4.055 đơn vị KHC hòa hợp KN nhóm máu để truyền cho 142 bệnh nhân thalassemia. Số đơn vị KHC đã chọn được cho một bệnh nhân là 14,5 đơn vị, số đơn vị đã truyền ít nhất cho một bệnh nhân là 6 đơn vị, số đơn vị truyền nhiều nhất cho một bệnh nhân là 265 đơn vị.

**Bảng 3.18. Tình hình chọn đơn vị máu cho bệnh nhân theo số lượng kháng nguyên hồng cầu hòa hợp**

Đối tượng	Số đơn vị máu hòa hợp			Tổng
	17/17 KN	16/17 KN	15/17 KN	
BN truyền máu hòa hợp hoàn toàn (n=91)	2.304			2.304
BN truyền máu hòa hợp không hoàn toàn (n=51)	1.597	97	57	1.751
Tổng (n=142)	3.901	97	57	4.055

*Nhận xét:* Có 91 BN được truyền 2.304 đơn vị hòa hợp hoàn toàn 17/17 KN, 51 BN được truyền máu hòa hợp không hoàn toàn (97 đơn vị hòa hợp 16/17 KN, 57 đơn vị hòa hợp 15/17 KN).

**Bảng 3.19. Tình hình chọn đơn vị máu cho bệnh nhân theo số lượng kháng nguyên hồng cầu không hòa hợp**

Số lượng KN hòa hợp	KN không hòa hợp	Số BN	Số đv máu	Ghi chú	
16/17 KN (n=20 BN)	N	3	4	47	
	Le <sup>a</sup>	7	22		
	Le <sup>b</sup>	7	18		
	Jk <sup>a</sup>	1	1		
	Jk <sup>b</sup>	1	1		
	P <sub>1</sub>	1	1		
15/17 KN (n=20 BN)	M, Le <sup>b</sup>	1	5	71	1 đv M+, 2 đv Le <sup>b</sup> +, 2 đv M+Le <sup>b</sup> +
	N, Le <sup>a</sup>	4	30		10 đv Le <sup>a</sup> +, 12 đv N+, 8 đv Le <sup>a</sup> +N+
	M, Le <sup>a</sup>	1	1		1 đv M+Le <sup>a</sup> +
	Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	11	30		5 đv Le <sup>a</sup> +, 5 đv Le <sup>b</sup> +, 1 đv Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +, 19 đv Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +
	N, P <sub>1</sub>	1	1		1 đv N+P <sub>1</sub> +
	S, P <sub>1</sub>	1	2		1 đv S+, 1 đv P <sub>1</sub> +
	Jk <sup>b</sup> , Fy <sup>b</sup>	1	2		1 đv Jk <sup>b</sup> +, 1 đv Fy <sup>b</sup> +
14/17 KN (n=11 BN)	N, Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	2	9	36	5 đv N+Le <sup>b</sup> +, 2 đv Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +, 2 đv Le <sup>b</sup> +
	M, Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	2	8		1 đv Le <sup>a</sup> +M+, 2 đv Le <sup>b</sup> +M+, 2 đv M+, 2 đv Le <sup>b</sup> +, 1 đv Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +
	Jk <sup>a</sup> , Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	2	7		1 đv Jk <sup>a</sup> +, 2 đv Le <sup>a</sup> +, 2 đv Le <sup>b</sup> +, 1 đv Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +, 1 đv Le <sup>b</sup> +Jk <sup>a</sup> +
	N, Le <sup>b</sup> , Jk <sup>a</sup>	2	4		2 đv N+Le <sup>b</sup> +, 2 đv Le <sup>b</sup> +Jk <sup>a</sup> +
	P <sub>1</sub> , Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	3	8		4 đv Le <sup>a</sup> +Le <sup>b</sup> +, 4 đv Le <sup>b</sup> +P <sub>1</sub> +

*Nhận xét:* Trong tổng số 51 BN không được truyền máu HHKNHC hoàn toàn có 20 BN được truyền máu không hòa hợp 1 kháng nguyên (với 47 ĐV máu); 20 BN được truyền máu không hòa hợp 2 kháng nguyên (với 71 ĐV máu) và 11 BN được truyền máu không hòa hợp 3 kháng nguyên (với 36 ĐV

máu). Các kháng nguyên không hòa hợp chủ yếu là kháng nguyên  $Le^a$ ,  $Le^b$  của hệ Lewis, kháng nguyên M, N, S của hệ MNS, kháng nguyên  $P_1$  của hệ P1PK và kháng nguyên  $Jk^a$ ,  $Jk^b$  của hệ Kidd.

**Bảng 3.20. Kết quả chọn đơn vị máu hòa hợp theo một số tổ hợp kháng nguyên âm tính thường gặp ở bệnh nhân thalassemia**

Tổ hợp kháng nguyên âm tính	Số BN	Số ĐV máu đã chọn được
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, N-, $Le^a$ -	12	463
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, $P_1$ -, $Le^a$ -	11	287
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, $P_1$ -, N-	8	245
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, $Jk^a$ -, $Le^a$ -	6	212
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, N-, $Le^b$ -	6	99
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Jk^a$ -, N-, $Le^a$ -	5	140
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, $Jk^a$ -, N-	5	128
c-, E-, S-, $Fy^b$ -, $Jk^a$ -, N-, $Le^a$ -	5	121
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, $P_1$ -, $Le^b$ -	5	72
c-, E-, $Mi^a$ -, S-, $Fy^b$ -, $Jk^a$ -, $P_1$ -	4	60
<b>Tổng</b>	<b>67</b>	<b>1.827</b>

*Nhận xét:* 10 tổ hợp KN nhóm máu âm tính hay gặp ở BN thalassemia và kết quả chọn đơn vị máu HHKNHC tương ứng như sau:

- 463 đơn vị máu cho 12 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Fy^b$ -, N-,  $Le^a$ -;
- 287 đơn vị máu cho 11 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Fy^b$ -,  $P_1$ -,  $Le^a$ -;
- 245 đơn vị máu cho 8 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Fy^b$ -,  $P_1$ -, N-;
- 212 đơn vị máu cho 6 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Fy^b$ -,  $Jk^a$ -,  $Le^a$ -;
- 99 đơn vị máu cho 6 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Fy^b$ -, N-,  $Le^b$ -;
- 140 đơn vị máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Jk^a$ -, N-,  $Le^a$ -;
- 128 đơn vị máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-,  $Mi^a$ -, S-,  $Fy^b$ -,  $Jk^a$ -, N-;



- 121 đơn vị máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-, S-, Fy<sup>b-</sup>, Jk<sup>a-</sup>, N, Le<sup>a-</sup>;
- 72 đơn vị máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a-</sup>, S-, Fy<sup>b-</sup>, P<sub>1</sub>-, Le<sup>b-</sup>;
- 60 đơn vị máu cho 4 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a-</sup>, S-, Fy<sup>b-</sup>, Jk<sup>a-</sup>, P<sub>1</sub>-.

**Bảng 3.21. Kết quả phản ứng hòa hợp ở 3 điều kiện**

Số BN	Số đơn vị máu đã chọn được	Kết quả phản ứng hòa hợp			
		Điều kiện 22 <sup>0</sup> C		Điều kiện 37 <sup>0</sup> C và AHG	
		Âm tính	Dương tính	Âm tính	Dương tính
142	4.055	4.055	0	4.055	0

*Nhận xét:* Cả 4.055 đơn vị máu đã chọn được đều có kết quả âm tính với huyết thanh của BN ở 3 điều kiện: 22°C, 37°C và kháng globulin người.

### 3.3.2. Hiệu quả truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

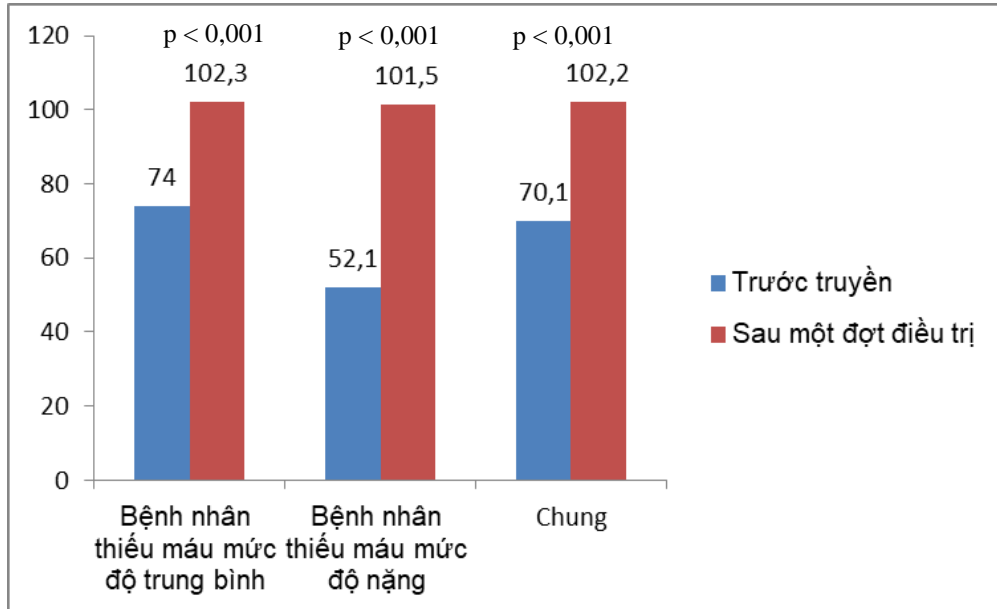
#### 3.3.2.1. Hiệu quả truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

**Bảng 3.22. Mức độ thiếu máu của bệnh nhân thalassemia (n=142)**

Đối tượng	Số lượng	Lượng huyết sắc tố (g/l)		
		Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	Thấp nhất	Cao nhất
Bệnh nhân thiếu máu mức độ trung bình	117	74 ± 6,7	62	89
Bệnh nhân thiếu máu mức độ nặng	25	52,1 ± 7,5	32	59
Chung	142	70,1 ± 10,8	32	89

*Nhận xét:* Cả 142 bệnh nhân thalassemia khi nhập viện đều có tình trạng thiếu máu ở mức độ trung bình và nặng, không gặp BN nào thiếu máu mức độ nhẹ. Bệnh nhân thalassemia thiếu máu mức độ trung bình có 117 bệnh nhân với lượng Hb trung bình là 74 ± 6,7 g/l. Bệnh nhân thalassemia

thiếu máu mức độ nặng có 25 bệnh nhân với lượng Hb trung bình là  $52,1 \pm 7,5$  g/l.



**Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi lượng huyết sắc tố của bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị (n=142)**

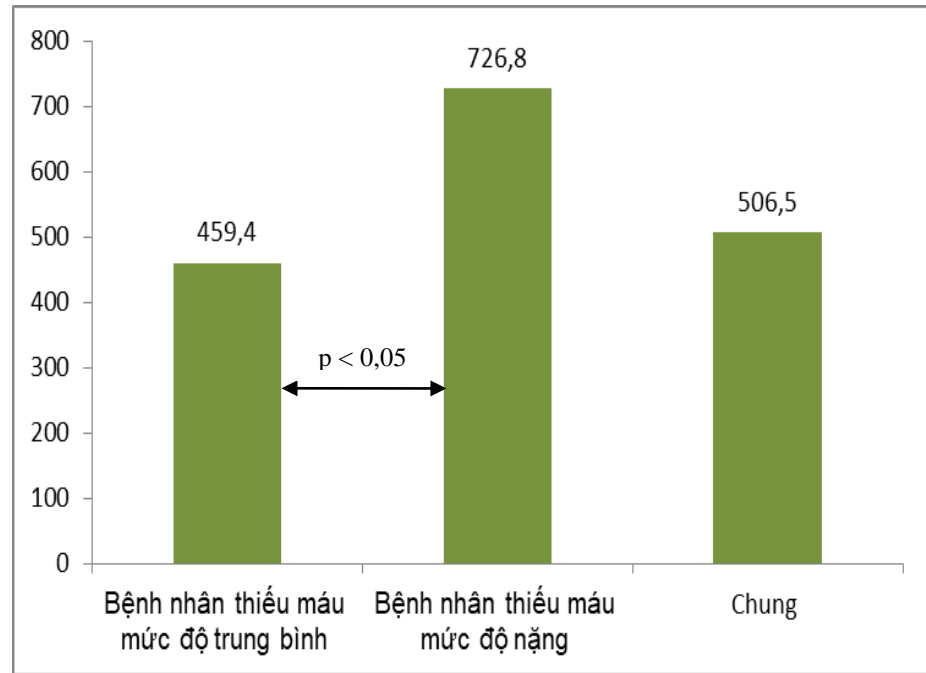
*Nhận xét:* Ở nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, lượng huyết sắc tố của BN sau 1 đợt điều trị tăng có ý nghĩa thống kê so với trước truyền máu, từ 74 g/l lên 102,3 g/l. Ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, lượng huyết sắc tố của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 52,1 g/l lên 101,5 g/l. Lượng huyết sắc tố trung bình của cả 2 nhóm BN tăng từ 70,1 g/l lên 102,2 g/l.

**Bảng 3.23. Một số chỉ số hóa sinh của bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị (n=142)**

Chỉ số	Trước truyền ( $\bar{X} \pm SD$ )	Sau 1 đợt điều trị ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Bilirubin GT ( $\mu\text{mol/l}$ )	$34,7 \pm 21,0$	$35,7 \pm 18,4$	> 0,05
LDH (UI/l)	$877,9 \pm 488,7$	$880,0 \pm 460,6$	> 0,05

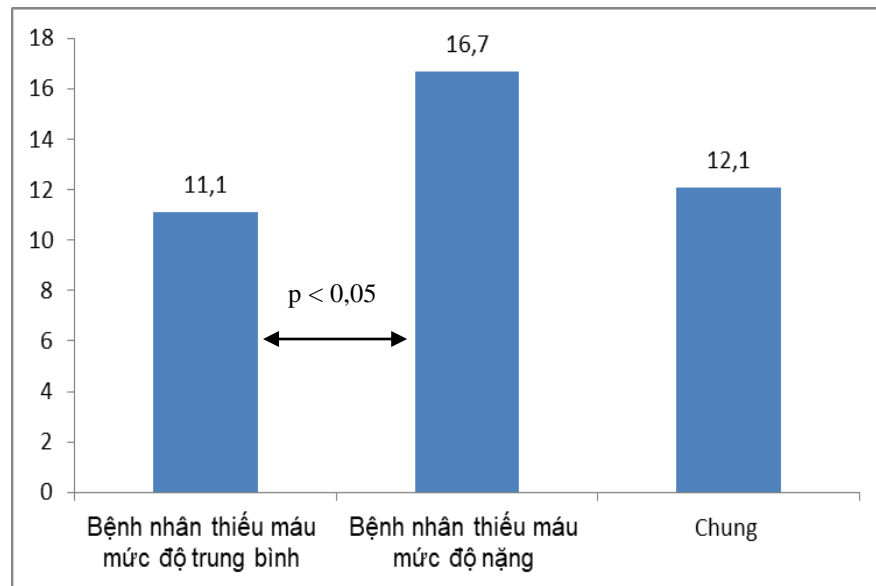
*Nhận xét:* Chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH của BN trước truyền máu đều tăng cao, cụ thể: bilirubin gián tiếp trung bình là  $34,7 \pm 21,0$   $\mu\text{mol/l}$  và

LDH là  $877,9 \pm 488,7$  UI/l. Sau khi truyền máu chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH vẫn cao nhưng không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước truyền máu với lượng bilirubin trung bình sau truyền là  $35,7 \pm 18,4$   $\mu\text{mol/l}$  và LDH sau truyền là  $880,0 \pm 460,6$  UI/l.



***Biểu đồ 3.11. Tổng thể tích máu phải truyền trong một đợt điều trị của một bệnh nhân (ml) (n=142)***

*Nhận xét:* Thể tích máu trung bình phải truyền cho một BN thiếu máu mức độ trung bình là 459,4 ml thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BN thiếu máu mức độ nặng là 726,8 ml. Thể tích máu phải truyền trung bình của một BN trong một đợt điều trị là 506,5 ml.



**Biểu đồ 3.12. Thể tích máu truyền/ kg cân nặng trong một đợt điều trị của một bệnh nhân (ml/ kg) (n=142)**

*Nhận xét:* Thể tích máu phải truyền/ kg cân nặng của một BN thalassemia trong một đợt điều trị là 12,1 ml/kg. Trong đó ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, thể tích máu trung bình phải truyền cho một BN trong một đợt điều trị là 16,7 ml/kg cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình là 11,1 ml/kg.

**Bảng 3.24. Khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu (n=142)**

Thể bệnh	Số lượng	Thời gian (tuần) (Trung vị (IQR))
$\alpha$ thalassemia	17	7,2 (5,6 – 12,5)
$\beta$ thalassemia	38	5,8 (4,9 – 8,1)
$\beta$ thalassemia/ HbE	87	6,9 (5,4 – 10,2)
Chung	142	6,7 (5,3 – 9,9)

*Nhận xét:*

- Bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia: Khoảng thời gian trung vị giữa hai lần truyền máu là 7,2 tuần, gặp 50% bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là từ 5,6 – 12,5 tuần.

- Bệnh nhân  $\beta$  thalassemia, khoảng thời gian trung vị giữa hai lần truyền máu là 5,8 tuần, gặp 50% bệnh nhân có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là 4,9 – 8,1 tuần.
- Bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/ HbE, khoảng thời gian trung vị giữa hai lần truyền máu là 6,9 tuần, gặp 50% bệnh nhân có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là 5,4 – 10,2 tuần

**Bảng 3.25. Phản ứng truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (n=142)**

Phản ứng truyền máu		Số lượt truyền máu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Cấp (Trong vòng 24 giờ)	Có	0	0	0
	Không	4.055	142	100
Muộn (Sau 24 giờ)	Có	0	0	0
	Không	4.055	142	100

*Nhận xét:* Cả 142 bệnh nhân với 4.055 lượt truyền máu đều không có bệnh nhân nào có phản ứng truyền máu cấp hoặc phản ứng truyền máu muộn.

**Bảng 3.26. Tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể bất thường trước khi thực hiện truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (n=142)**

Bệnh nhân có KTBT	n	Tỷ lệ (%)
Có	0	0
Không	142	0

*Nhận xét:* Tại thời điểm trước khi truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu, cả 142 bệnh nhân đều không có kháng thể bất thường.

**Bảng 3.27. Tỷ lệ bệnh nhân sinh kháng thể bất thường sau truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (n=142)**

Tổng số lần sàng lọc KTBT trung bình của 1 BN (Trung vị (IQR))	Số lần sàng lọc KTBT trung bình của 1 BN trong 1 đợt điều trị (Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ ))	Thời gian theo dõi (tháng) (Trung vị (IQR))	Số BN sinh KTBT	Tỷ lệ sinh KTBT (%)
13,5 (8 - 25)	1,21 $\pm$ 0,3	21,3 (15,4 - 38,9)	0	0

*Nhận xét:* Số lần làm xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường trung bình của một bệnh nhân trong một đợt điều trị là 1,21 lần, tổng số lần làm xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường của một bệnh nhân là 13,5 lần, không có bệnh nhân nào sinh KTBT sau thời gian theo dõi là 21,3 tháng.

**Bảng 3.28. Theo dõi sinh kháng thể bất thường ở những bệnh nhân truyền máu không hòa hợp hoàn toàn kháng nguyên hồng cầu**

Kháng nguyên không hòa hợp	Số BN được truyền đơn vị không hòa hợp	Tổng số ĐV không hòa hợp	Số ĐV máu truyền cho 1 BN			Thời gian theo dõi (tháng)	Số BN sinh KTBT
			Trung bình	Ít nhất	Nhiều nhất		
M	4	9	2,3	1	4	3,6 - 33	0
N	11	30	2,7	1	9	1,6 - 45,5	0
Le <sup>a</sup>	31	74	2,4	1	7	1,4 - 47,5	0
Le <sup>b</sup>	30	78	2,6	1	7	1,8 - 47,5	0
P <sub>1</sub>	7	9	1,3	1	2	11 - 47,5	0
Jk <sup>a</sup>	5	5	1	1	1	15 - 34,3	0
Jk <sup>b</sup>	2	2	1	1	1	2 - 35,8	0
Fy <sup>b</sup>	1	1	1			35,8	0

*Nhận xét:*

- Có 4 bệnh nhân được truyền 9 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên M (trung bình: 2,3 đơn vị/ bệnh nhân);

- Có 11 bệnh nhân được truyền 30 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên N (trung bình: 2,7 đơn vị/ bệnh nhân);
- Có 31 bệnh nhân được truyền 74 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên Le<sup>a</sup> (trung bình: 2,4 đơn vị/ bệnh nhân);
- Có 30 bệnh nhân được truyền 78 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên Le<sup>b</sup> (trung bình: 2,6 đơn vị/ bệnh nhân);
- Có 7 bệnh nhân được truyền 9 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên P<sub>1</sub>;
- Có 5 bệnh nhân được truyền 5 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>a</sup>;
- Có 2 bệnh nhân được truyền 2 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>b</sup>;
- Có 1 bệnh nhân được truyền 1 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên Fy<sup>b</sup>.

Với thời gian theo dõi ngắn nhất là 1,4 tháng và dài nhất là 47,5 tháng nhưng không có bệnh nhân nào sinh kháng thể bất thường.

### 3.3.2.2. Một số ca bệnh về truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

#### 3.3.2.2.1. Ca bệnh số 1

Bệnh nhân N.Q.Đ, nam, sinh năm 2011, điều trị lần đầu tiên tại Viện HHTMTW vào tháng 6/2014, BN được chẩn đoán là beta thalassemia/HbE. Bệnh nhân không có tiền sử truyền máu trước đó. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO của BN như sau:

**Bảng 3.29. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 1**

Rh					Lewis		Kidd		MNS					Duffy		P1PK
D	C	c	E	e	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	M	N	S	s	Mi <sup>a</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>
+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0

*Nhận xét:* Bệnh nhân có 9/17 kháng nguyên âm tính, bao gồm: c-, E-, Le<sup>a</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, M-, S-, Mi<sup>a</sup>-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-.

Bệnh nhân được chỉ định truyền khối hồng cầu HHKNHC ngay từ lần đầu nhập viện. Chúng tôi đã tìm kiếm trong ngân hàng máu dự bị của Viện HHTMTW và chỉ có 19 người hiến máu có kiểu hình hoàn toàn phù hợp với bệnh nhân. Chúng tôi đã huy động 19 người hiến máu này đến hiến máu cho bệnh nhân trong suốt quá trình bệnh nhân điều trị tại Viện HHTMTW.

**Bảng 3.30. Kết quả lựa chọn và truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 1 (từ 6/2014 đến 4/2020)**

Số lần nhập viện	Số đơn vị KHC đã lựa chọn được	Kết quả sàng lọc KTBT ở các lần nhập viện	Kết quả PUHH	PU truyền máu	Hb trung bình trước truyền (g/l)	Hb trung bình sau truyền (g/l)
47	56	Âm tính (47/47 lần XN)	Âm tính (56/56 đơn vị)	Không	64,6±14,5	96,7±8,8

*Nhận xét:* Từ 06/2014 đến 04/2020, bệnh nhân đã nhập viện 47 lần và được truyền 56 đơn vị khối hồng cầu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu, phản ứng hòa hợp giữa huyết thanh bệnh nhân với 56 đơn vị khối hồng cầu của người cho kết quả đều âm tính ở 3 điều kiện (22°C, 37°C và AHG), lượng huyết sắc tố của bệnh nhân được cải thiện đáng kể sau truyền máu và bệnh nhân không có phản ứng truyền máu ở tất cả 56 lần truyền. Tại mỗi lần nhập viện, bệnh nhân đều được làm xét nghiệm sàng lọc KTBT, tổng số lần xét nghiệm sàng lọc KTBT của BN là 47 lần. Bệnh nhân không xuất hiện bất cứ KTBT nào sau gần 6 năm theo dõi.

#### 3.3.2.2.2. Ca bệnh số 2

Bệnh nhân B.N.M, nữ, sinh năm 2005, điều trị lần đầu tiên tại Viện HHTMTW tháng 4/2012, được chẩn đoán là beta thalassemia. BN không có tiền sử truyền máu trước, kết quả xác định KN của 6 hệ nhóm máu ngoài hệ ABO, kết quả như sau:



**Bảng 3.31. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO của bệnh nhân số 2**

Rh					Lewis		Kidd		MNS					Duffy		P1PK
D	C	c	E	e	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	M	N	S	s	Mi <sup>a</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>
+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+

*Nhận xét:* Trên bề mặt hồng cầu của BN có 8/17 kháng nguyên âm tính, gồm: c-, E-, Le<sup>a</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N-, S-, Mi<sup>a</sup>-, Fy<sup>b</sup>-.

Bệnh nhân được chỉ định truyền KHC hòa hợp KN nhóm máu ngay từ lần đầu nhập viện. Chúng tôi đã tìm kiếm trong ngân hàng người hiến máu dự bị của Viện HHTMTW và chỉ có 23 người hiến máu có kiểu hình hoàn toàn phù hợp với bệnh nhân. Ở những lần nhập viện tiếp theo bệnh nhân được truyền những đơn vị máu phù hợp được tiếp nhận từ 23 người hiến máu trên.

**Bảng 3.32. Kết quả lựa chọn và truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 2 (từ 4/2012 đến 4/2020)**

Số lần nhập viện	Số đơn vị KHC đã lựa chọn được	Kết quả sàng lọc KTBT ở các lần nhập viện	Kết quả PУHH	PУ truyền máu	Hb trung bình trước truyền (g/l)	Hb trung bình sau truyền (g/l)
99	142	Âm tính (99/99 lần xét nghiệm)	Âm tính (142/142 đơn vị)	Không	53,5±7,6	92,8±10,2

*Nhận xét:* Từ 4/2012 đến 4/2020, BN đã nhập viện 99 lần và được truyền 142 đơn vị khối hồng cầu hòa hợp KN nhóm máu, PУHH giữa huyết thanh BN với 142 đơn vị khối hồng cầu của người hiến đều cho kết quả âm tính ở 3 điều kiện (22°C, 37°C và AHG) và BN không có phản ứng truyền máu ở tất cả 142 lần truyền. Sau 8 năm theo dõi, BN không xuất hiện KTBT.

### 3.3.2.2.3. Ca bệnh số 3

Bệnh nhân C.T.K, nam, sinh năm 2013, nhập viện điều trị lần đầu tiên vào tháng 8/2015 tại Viện HHTMTW, BN được chẩn đoán là beta thalassemia. Bệnh nhân cũng không có tiền sử truyền máu trước đó và có chỉ định truyền KHC hòa hợp kháng nguyên hồng cầu. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO của BN như sau:

**Bảng 3.33. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 3**

Rh					Lewis		Kidd		MNS				Duffy		P1PK	
D	C	c	E	e	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	M	N	S	s	Mi <sup>a</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>
+	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0

*Nhận xét:* Bệnh nhân số 3 có 9/17 kháng nguyên âm tính là C-, e-, Le<sup>a</sup>-, Jk<sup>b</sup>-, M-, S-, Mi<sup>a</sup>-, Fy<sup>b</sup>- và P<sub>1</sub>-.

Tìm trong ngân hàng NHM dự bị chúng tôi thấy chỉ có 6 người hiến máu có KN hoàn toàn phù hợp với BN. Chúng tôi đã huy động 6 người hiến máu này đến hiến máu cho BN ở các lần vào viện tiếp theo.

Từ tháng 8/2015 đến tháng 4/2020, bệnh nhân đã nhập viện điều trị 42 lần với tổng số 45 đơn vị máu đã truyền. Trong tổng số 45 đơn vị máu đã truyền, có 2 đơn vị máu chỉ hòa hợp 16/17 kháng nguyên do chúng tôi không thể huy động được 6 người hiến máu trên đến hiến máu cho BN. Chúng tôi đã lựa chọn NHM khác mà hòa hợp các KN nhóm máu ngoài hệ ABO với BN theo thứ tự ưu tiên D > E > Mi<sup>a</sup> > c > Fy<sup>a</sup> > C > Jk<sup>a</sup> > P<sub>1</sub> > M > e > Le<sup>a</sup> > Le<sup>b</sup> > S > s > N > Fy<sup>b</sup> > Jk<sup>b</sup> [20], [37], [38], [39], [81], cụ thể như sau:

Tháng 01/2017, chúng tôi đã huy động 1 người hiến máu hòa hợp 16/17 kháng nguyên ngoài hệ ABO nhưng không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>b</sup>

đến hiến máu cho BN. Đơn vị máu này được truyền cho BN vào ngày 18/01/2017.

Tháng 06/2017, để tránh việc tiếp tục đưa KN không phù hợp là Jk<sup>b</sup> vào cơ thể BN dẫn đến BN có thể sinh KT chống Jk<sup>b</sup>, chúng tôi cũng đã huy động 1 người hiến máu hòa hợp 16/17 kháng nguyên ngoài hệ ABO nhưng không hòa hợp kháng nguyên Fy<sup>b</sup> đến hiến máu cho BN. Đơn vị máu này được truyền cho BN vào ngày 02/6/2017.

**Bảng 3.34. Kết quả lựa chọn và truyền đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân số 3 (từ 8/2015 đến 4/2020)**

	Số lượng (đơn vị)	KN không hòa hợp	Thời gian theo dõi sinh KTBT đối với KN không hòa hợp (tháng)	Kết quả PUHH	Kết quả sàng lọc KTBT trước truyền máu	Kết quả sàng lọc KTBT sau truyền máu	PU truyền máu
Đơn vị KHC hòa hợp 17/17 KN	43			Âm tính	Âm tính	Âm tính	Không
Đơn vị KHC hòa hợp 16/17 KN	01	Jk <sup>b</sup>	39	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Không
	01	Fy <sup>b</sup>	34	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Không

*Nhận xét:* Cả 45 đơn vị KHC đều cho kết quả phản ứng hòa hợp âm tính với huyết thanh bệnh nhân. Bệnh nhân không có phản ứng truyền máu ở bất kỳ lần truyền máu nào. Bệnh nhân cũng không sinh KTBT mặc dù được truyền 01 đơn vị KHC không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>b</sup> với thời gian theo dõi là 39 tháng và 01 đơn vị KHC không hòa hợp kháng nguyên Fy<sup>b</sup> với thời gian theo dõi là 34 tháng.

## **Chương 4.**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Bàn luận về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

##### ***4.1.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu***

Trong tổng số 240 bệnh nhân thalassemia được xác định một số KN hồng cầu thì BN nam chiếm tỷ lệ là 49,6% (119 bệnh nhân), BN nữ chiếm tỷ lệ là 50,4% (121 BN), tỷ lệ BN nam thấp hơn nữ, tuy nhiên sự khác biệt giữa hai giới chưa thấy có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (biểu đồ 3.1). Điều này có thể giải thích bệnh thalassemia là bệnh di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể thường, không liên quan đến giới tính, do đó tỷ lệ nam, nữ bị bệnh là tương đương nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác [44], [85], [86], [87].

##### ***4.1.2. Đặc điểm về tuổi và thể bệnh của đối tượng nghiên cứu***

Kết quả bảng 3.1 cho thấy bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/HbE chiếm tỷ lệ cao nhất là 55,4%, sau đó đến bệnh nhân  $\beta$  thalassemia (29,2%) và thấp nhất là bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia (15,4%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả Phạm Quang Vinh (2010) [88] và Nguyễn Thị Thu Hà (2015) [89], trong nghiên cứu của các tác giả này thì BN  $\beta$  thalassemia/HbE cũng chiếm đa số. Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn thế giới: Huyết sắc tố E là hemoglobin bất thường phổ biến nhất ở khu vực Đông Nam Á và tỷ lệ bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/HbE ở khu vực Đông Nam Á lên đến hơn 50% [1].

Tuổi trung vị của bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia và  $\beta$  thalassemia/ HbE là 11 tuổi, tuổi trung vị của bệnh  $\beta$  thalassemia là 7,5 tuổi (bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu này có sự khác biệt so với nghiên cứu của một số tác giả trong nước [88], [89], [44]. Theo các nghiên cứu trước, độ tuổi trung bình của BN

thalassemia đều cao hơn so với nghiên cứu này, cụ thể: nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Vinh năm 2010 tại Viện HHTMTW cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia là 33,58 tuổi, tuổi trung bình của bệnh nhân  $\beta$  thalassemia là 29,8 tuổi, còn tuổi trung bình của bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/HbE là 24,84 tuổi [88]. Điều này có thể lý giải do trong các nghiên cứu trước, đối tượng nghiên cứu là tất cả các BN thalassemia bao gồm cả những BN mới được chẩn đoán lần đầu tiên, chưa điều trị gì và những BN đã điều trị ở tuyến dưới, được chuyển lên Viện HHTMTW điều trị tiếp. Trong khi đó, ở nghiên cứu này, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm những BN thalassemia mới và chưa có tiền sử truyền máu nên tuổi trung bình của BN thalassemia trong nghiên cứu này thấp hơn so với các nghiên cứu trước đó.

#### **4.2. Bàn luận về tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của một số hệ nhóm máu ABO, Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, P1PK ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương**

##### ***4.2.1. Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO gặp ở bệnh nhân thalassemia***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN thalassemia có nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,8%, sau đó đến bệnh nhân có nhóm máu B (30,7%), bệnh nhân có nhóm máu A chiếm tỷ lệ 11,3% và thấp nhất là bệnh nhân có nhóm máu AB (4,2%) (biểu đồ 3.2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Vandana (2019) tại Ấn Độ [90] và tác giả Zulfiqar Ali Laghari (2018) tại Pakistan trên đối tượng BN thalassemia [91].

So sánh với nghiên cứu của các tác giả trong nước khác về tỷ lệ nhóm máu hệ ABO trên đối tượng người khỏe mạnh thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự tương đồng: nhóm O chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó đến nhóm máu B, tiếp theo là nhóm máu A và thấp nhất là nhóm máu AB [23], [83], [92], [93], [94].

#### 4.2.2. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Rh gặp ở bệnh nhân thalassemia

Kết quả bảng 3.2 và 3.3 cho thấy: Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e ở bệnh nhân thalassemia lần lượt là 100%, 95,8%, 36,7%, 29,6% và 97,1%. Kiểu hình  $R_1R_1$  chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%), sau đó đến kiểu hình  $R_1R_2$  (21,7%) và  $R_1r$  (10,4%), các kiểu hình khác chiếm tỷ lệ thấp hơn, hai kiểu hình gặp với tỷ lệ thấp là  $R_0R_0$  (0,4%) và  $R_2R_z$  (0,4%). Bảng 4.1 và 4.2 dưới đây so sánh kết quả tỷ lệ kháng nguyên của hệ Rh trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả trên đối tượng BN thalassemia và người hiến máu.

**Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ Rh ở bệnh nhân thalassemia**

Tác giả	Đối tượng	Tỷ lệ một số KN của hệ Rh (%)				
		D	C	c	E	e
Salwa Hindawi (Ả Rập Saudi - 2020) [64]	BN thalassemia người Ả Rập Saudi	93,27	87,5	93,27	37,5	99,04
Karina Yazdanbakhsh (Mỹ - 2012) [34]	BN thalassemia người da đen	92	27	20	96	98
Sylvia T. Singer (Châu Á- 2000) [33]	BN thalassemia người Châu Á		95	35	25	100
Chúng tôi (2021)	BN thalassemia tại Viện HHTMTW	100	95,8	36,7	29,6	97,1

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Salwa Hindawi (2020) trên đối tượng BN thalassemia tại Ả Rập Saudi [64] và Karina Yazdanbakhsh (2012) trên BN thalassemia người Mỹ gốc Phi [34] nhưng tương tự như nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer (2000) [33] trên BN thalassemia người Châu Á (bảng 4.1) [95], [96], [97]. Điều này cho thấy các KN nhóm máu đặc trưng cho từng chủng tộc, ở các nước khác nhau, các chủng tộc khác nhau thì tỷ lệ các kháng nguyên hồng cầu cũng khác nhau.

**Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ Rh ở bệnh nhân thalassemia và người hiến máu**

Tác giả	Tỷ lệ một số KN của hệ Rh (%)				
	D	C	c	E	e
Nguyễn Kiều Giang (2012) [95]	100	96,1	41	30,7	98
Trần Ngọc Quế (2013) [23]	99,85	93,2	41,9	29,7	97,1
Bùi Thị Mai An (2016) [96]	98,4	92,9	41,6	30,6	96,4
Lâm Trần Hòa Chương (2018) [97]	100	95,5	37,1	27,5	96,2
Chúng tôi (2021)	100	95,8	36,7	29,6	97,1

Tỷ lệ kháng nguyên D, C, c, E, e ở bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của các tác giả trong nước trên đối tượng người hiến máu (bảng 4.2) [23], [95], [96], [97].

**Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ một số kiểu hình của hệ Rh ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu**

Kiểu hình		Trần Ngọc Quế (2013) [23]	Bùi Thị Mai An (2016) [96]	Chúng tôi (2021)
R <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	D+C+c-E-e+	55,3	56,1	59,6
R <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	D+C+c+E+e+	22,1	22,7	21,7
R <sub>1</sub> r	D+C+c+E-e+	12,0	10,9	10,4
R <sub>1</sub> R <sub>z</sub>	D+C+c-E+e+	2,3	1,8	3,8
R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	D+C-c+E+e-	2,6	3,1	2,5
R <sub>2</sub> r	D+C-c+E+e+	2,3	2,4	1,3
R <sub>0</sub> R <sub>0</sub>	D+C-c+E-e+	1,0	0,8	0,4
R <sub>2</sub> R <sub>z</sub>	D+C+c+E+e-	0,3	0,4	0,4

Khi so sánh tỷ lệ các kiểu hình của hệ Rh ở BN thalassemia với NHM chúng tôi nhận thấy tỷ lệ các kiểu hình của hệ Rh ở BN thalassemia tương đương với người hiến máu (bảng 4.3) [23], [96].

Như vậy, với sự tương đồng về tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ nhóm máu Rh giữa BN thalassemia và người hiến máu Việt Nam thì việc lựa chọn những đơn vị máu hòa hợp hệ Rh cho BN thalassemia là hoàn toàn khả thi kể cả với những BN có kiểu hình ít gặp là  $R_0R_0$  (0,4%) và  $R_2R_z$  (0,4%).

#### **4.2.3. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Lewis gặp ở bệnh nhân thalassemia**

Kết quả bảng 3.4 và biểu đồ 3.3 cho thấy tỷ lệ kháng nguyên  $Le^a$  và  $Le^b$  lần lượt là 40% và 49,2%, kiểu hình thường gặp của hệ nhóm máu Lewis ở BN thalassemia là  $Le(a-b+)$  (34,6%), sau đó đến kiểu hình  $Le(a-b-)$  và  $Le(a+b-)$  (25,4%) và ít gặp nhất là kiểu hình  $Le(a+b+)$  (14,6%).

**Bảng 4.4. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Lewis ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu**

<b>Kháng nguyên/ Kiểu hình</b>	<b>Trần Ngọc Quý (2013) [23]</b>	<b>Bùi Thị Mai An (2016) [96]</b>	<b>Chúng tôi (2021)</b>
$Le^a$	26,2	26	40
$Le^b$	85,1	84,4	49,2
$Le(a-b+)$	61,0	60,5	34,6
$Le(a+b-)$	2,1	2,1	25,4
$Le(a-b-)$	12,9	13,5	25,4
$Le(a+b+)$	24,1	23,9	14,6

Tỷ lệ KN và KH của hệ Lewis ở BN thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như BN thalassemia người Châu Á khác [33] nhưng có sự khác biệt so với NHM tại Viện HHTMTW [23], [96]. Ở NHM, tỷ lệ kháng nguyên  $Le^a$  chỉ dao động từ 26 - 26,2%, trong khi đó kháng nguyên  $Le^b$  lại chiếm tỷ lệ cao với khoảng dao động từ 84,4 - 85,1%. Kiểu hình  $Le(a-b-)$  ở NHM gặp với tỷ lệ từ 12,9 - 13,5%, còn kiểu hình  $Le(a+b-)$  gặp với tỷ lệ thấp là 2,1% (bảng 4.4). Điều này gây khó khăn trong việc lựa chọn những đơn vị



máu hòa hợp KN của hệ Lewis cho BN. Dựa trên nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cho thấy: 1. Kháng nguyên của hệ Lewis là những KN có tính sinh miễn dịch thấp. 2. Kháng thể của hệ Lewis là những KT ít gây PU truyền máu hoặc nếu gây PU truyền máu thì chỉ ở mức độ nhẹ [20], [37], [38], [81]. Trong quá trình chọn NHM hòa hợp cho BN, nếu không chọn được hoặc không huy động được NHM hòa hợp hoàn toàn 17/17 kháng nguyên với BN, đôi lúc chúng tôi đã phải chấp nhận chọn NHM không hòa hợp kháng nguyên Le<sup>a</sup> và Le<sup>b</sup> nhưng hòa hợp các KN ưu tiên khác cho BN.

#### ***4.2.4. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kell gặp ở bệnh nhân thalassemia***

Về tỷ lệ KN và KH của hệ nhóm máu Kell ở BN thalassemia, kết quả bảng 3.5 và biểu đồ 3.4 cho thấy tỷ lệ kháng nguyên k là 100%, không gặp BN nào có kháng nguyên K, 100% bệnh nhân thalassemia có kiểu hình K-k+ mà không gặp bất kỳ KH nào khác của hệ Kell. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác. Nghiên cứu của tác giả Salwa Hindawi (2020) tại Ả Rập Saudi cho thấy tỷ lệ kháng nguyên K ở BN thalassemia người Ả Rập Saudi là 5,77% [64]. Còn theo nghiên cứu của tác giả Karina Yazdanbakhsh (2012) tại Mỹ, tỷ lệ kháng nguyên K ở BN thalassemia người Mỹ da đen là 2% [34]. Điều này cũng được giải thích là do các KN nhóm máu đặc trưng cho từng chủng tộc, từng quốc gia.

So sánh với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế và Bùi Thị Mai An trên đối tượng NHM, kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp, cả hai tác giả đều không gặp một trường hợp NHM nào có kháng nguyên K và tỷ lệ kiểu hình K-k+ là 100% [23], [98]. Chính vì vậy, trong việc lựa chọn những đơn vị máu HHKNHC cho BN thalassemia tại Viện HHTMTW chúng

tôi không đề cập đến việc lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên K và k của hệ Kell. Kết quả nghiên cứu cũng lý giải nguyên nhân không gặp KT của hệ Kell ở bệnh nhân thalassemia trong các nghiên cứu trước đây [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105].

#### **4.2.5. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kidd gặp ở bệnh nhân thalassemia**

Kết quả bảng 3.6 và biểu đồ 3.5 cho thấy tỷ lệ kháng nguyên Jk<sup>a</sup> và Jk<sup>b</sup> ở BN thalassemia lần lượt là 68,3% và 90,4%. Kiểu hình của hệ Kidd hay gặp nhất ở BN thalassemia là Jk(a+b+) (58,8%), sau đó đến kiểu hình Jk(a-b+) (31,7%), thấp nhất là kiểu hình Jk(a+b-) (9,6%), không gặp BN nào có kiểu hình Jk(a-b-).

Kết quả bảng 4.5 dưới đây so sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kidd ở bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả trên đối tượng người hiến máu.

**Bảng 4.5. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Kidd ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu**

<b>Kháng nguyên/ Kiểu hình</b>	<b>Trần Ngọc Quế (2013) [23]</b>	<b>Bùi Thị Mai An (2014) [98]</b>	<b>Chúng tôi (2021)</b>
Jk <sup>a</sup>	70,8	70,2	68,3
Jk <sup>b</sup>	76,1	76,3	90,4
Jk(a+b+)	47,4	47,4	58,8
Jk(a-b+)	28,7	28,9	31,7
Jk(a+b-)	23,4	23,3	9,6
Jk(a-b-)	0,5	0,4	0

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer (2000) trên BN thalassemia người Châu Á [33] nhưng có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Karina Yazdanbakhsh (2012) trên BN

thalassemia người Mỹ gốc Phi với tỷ lệ kháng nguyên  $Jk^a$  là 92% và  $Jk^b$  là 49% [34]. So sánh với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2013) [23] và Bùi Thị Mai An (2014) [98] trên đối tượng NHM để dự đoán khả năng cung cấp những đơn vị máu hòa hợp KN hệ Kidd cho BN cho thấy tỷ lệ kiểu hình  $Jk(a+b+)$  ở NHM thấp hơn (47,4%). Điều này hoàn toàn không ảnh hưởng đến việc truyền máu hòa hợp hệ Kidd vì BN có kiểu hình  $Jk(a+b+)$  có thể truyền được đơn vị máu có kiểu hình  $Jk(a+b+)$  hoặc  $Jk(a-b+)$  hoặc  $Jk(a+b-)$ . Kiểu hình  $Jk(a-b+)$  và  $Jk(a+b-)$  ở NHM lần lượt là 28,7% và 23,4% đều là những KH có tỷ lệ cao nên khả năng cung cấp những đơn vị máu hòa hợp kiểu hình  $Jk(a-b+)$  và  $Jk(a+b-)$  cho BN là khả thi.

Kết quả bảng 4.5 cũng cho thấy tỷ lệ kháng nguyên  $Jk^a$  ở bệnh nhân thấp hơn người hiến máu trong khi đó tỷ lệ kháng nguyên  $Jk^b$  ở bệnh nhân lại cao hơn. Tính sinh miễn dịch của kháng nguyên  $Jk^a$  cũng cao hơn rất nhiều so với kháng nguyên  $Jk^b$  [37], [38]. Điều này cũng giải thích tại sao tỷ lệ KT chống  $Jk^a$  ở BN thalassemia lại cao hơn tỷ lệ KT chống  $Jk^b$  trong các nghiên cứu trước đây [44], [106], [107], [9], [108], [10], [109].

#### ***4.2.6. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ MNS gặp ở bệnh nhân thalassemia***

Về tỷ lệ kháng nguyên hệ nhóm máu MNS ở bệnh nhân thalassemia, kết quả bảng 3.7 cho thấy tỷ lệ kháng nguyên M, N, s ở bệnh nhân thalassemia gặp với tỷ lệ khá cao, lần lượt là 91,3%, 75,8% và 100%, trong khi đó kháng nguyên S và  $Mi^a$  gặp với tỷ lệ thấp hơn (10,8% và 37,5%).

Bảng 4.6 dưới đây so sánh tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ MNS ở bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của một số tác giả khác.

**Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên của hệ MNS ở bệnh nhân thalassemia**

Tác giả	Kháng nguyên				
	M	N	S	s	Mi <sup>a</sup>
Sylvia T. Singer (2000) [33]	75	53,8	20	100	
Karina Yazdanbakhsh (2012) [34]			31	93	
Chúng tôi (2021)	91,3	75,8	10,8	100	37,5

Tỷ lệ các kháng nguyên M, N, S, s ở BN thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác đều tương đối cao [33], [34], đặc biệt tỷ lệ kháng nguyên s lên tới 100% trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer (BN) [33]. Như vậy khả năng cung cấp đơn vị máu phù hợp kháng nguyên s cho BN là khá thuận lợi. Trong cả hai nghiên cứu, các tác giả đều không đề cập đến tỷ lệ kháng nguyên Mi<sup>a</sup> ở BN thalassemia, trong khi tỷ lệ kháng nguyên Mi<sup>a</sup> trong nghiên cứu của chúng tôi lên tới 37,5%. Điều này là do ở các nước khác đặc biệt là ở khu vực Châu Âu, Châu Mỹ không có KT chống Mi<sup>a</sup> trong quần thể nên việc nghiên cứu về tỷ lệ kháng nguyên Mi<sup>a</sup> và truyền máu hòa hợp kháng nguyên Mi<sup>a</sup> không được đề cập đến. Còn tại Việt Nam, tỷ lệ kháng nguyên Mi<sup>a</sup> lên tới 9,3% ở người hiến máu [23] và KT chống Mi<sup>a</sup> là một trong những KT phổ biến nhất ở BN được truyền máu [39] nên việc truyền máu hòa hợp kháng nguyên Mi<sup>a</sup> cho BN là rất cần thiết. Kết quả bảng 4.6 cũng lý giải một phần lý do tại sao trong các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ kháng thể chống M, kháng thể chống N lại thấp và không gặp kháng thể chống s ở bệnh nhân thalassemia [44], [106], [107], [9], [108], [10], [109].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy kiểu hình M+N+, S-s+ và Mi<sup>a</sup>- là ba kiểu hình hay gặp nhất của hệ MNS với tỷ lệ là 67,5% và 89,2%

và 62,5%, sau đó là các kiểu hình  $Mi^{a+}$  (37,5%),  $M+N-$  (23,8%),  $S+s+$  (10,8%),  $M-N+$  (8,3%) và  $M-N-$  (0,4%), không gặp bệnh nhân nào có kiểu hình  $S+s-$  và  $S-s-$  (biểu đồ 3.6).

Bảng 4.7 dưới đây so sánh tỷ lệ một số kiểu hình của hệ MNS ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu tại Viện HHTMTW.

**Bảng 4.7. So sánh tỷ lệ một số kiểu hình của hệ MNS ở bệnh nhân thalassemia với người hiến máu**

Kiểu hình	Trần Ngọc Quế (2013) [23]	Bùi Thị Mai An (2014) [110]	Chúng tôi (2021)
$M+N+$	46,4	46,2	67,5
$M+N-$	34,5	34,8	23,8
$M-N+$	16,6	16,5	8,3
$M-N-$	2,5	2,5	0,4
$S-s+$	94,5	94,4	89,2
$S+s+$	5,5	5,6	10,8
$S+s-$	0	0	0
$S-s-$	0	0	0
$Mi^{a+}$	8,9	9,3	37,5
$Mi^{a-}$	91,1	90,7	62,5

Kết quả bảng 4.7 cho thấy các kiểu hình  $M+N+$ ,  $S+s+$ ,  $Mi^{a+}$  ở BN thalassemia đều chiếm tỷ lệ cao hơn người hiến máu [23], [110]. Điều này không gây khó khăn cho chúng tôi trong việc lựa chọn các đơn vị máu hòa hợp với BN. Bệnh nhân có các kiểu hình  $M+N+$  hoặc  $S+s+$  hoặc  $Mi^{a+}$  có thể truyền được tất cả các kiểu hình khác của hệ MNS như  $M+N+/M+N-/M-N+/M-N-$  hoặc  $S+s+/S-s+$  hoặc  $Mi^{a+}/Mi^{a-}$ . Các kiểu hình còn lại của hệ MNS ở BN thalassemia bao gồm  $M+N-$ ,  $M-N+$ ,  $M-N-$ ,  $S-s+$ ,  $Mi^{a-}$  đều có tỷ lệ thấp

hơn so với người hiến máu, điều này tạo điều kiện thuận lợi cho chúng tôi trong việc lựa chọn các đơn vị máu hòa hợp cho BN thalassemia.

#### ***4.2.7. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Lutheran gặp ở bệnh nhân thalassemia***

Kết quả bảng 3.8 và biểu đồ 3.7 cho thấy 100% bệnh nhân có kháng nguyên Lu<sup>b</sup>, không gặp BN nào có kháng nguyên Lu<sup>a</sup>, 100% bệnh nhân thalassemia có kiểu hình Lu(a-b+) mà không gặp KH nào khác của hệ Lutheran. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2013) và Bùi Thị Mai An (2014) trên đối tượng người hiến máu, [23], [98]. Điều này lý giải nguyên nhân không gặp KT của hệ nhóm máu Lutheran ở Việt Nam và đó cũng là lý do trong truyền máu HHKNHC chúng tôi cũng không đề cập đến việc lựa chọn truyền máu hòa hợp kháng nguyên Lu<sup>a</sup> và Lu<sup>b</sup> của hệ Lutheran cho BN thalassemia.

#### ***4.2.8. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ Duffy gặp ở bệnh nhân thalassemia***

Kết quả bảng 3.9 và biểu đồ 3.8 cho thấy 100% bệnh nhân thalassemia có kháng nguyên Fy<sup>a</sup> trên bề mặt hồng cầu, trong khi đó bệnh nhân mang kháng nguyên Fy<sup>b</sup> chỉ chiếm tỷ lệ 14,2%. Kiểu hình Fy(a+b-) là kiểu hình thường gặp ở BN thalassemia, KH này chiếm tới 85,8%, trong khi đó kiểu hình Fy(a+b+) chỉ chiếm tỷ lệ 14,2% và không gặp bệnh nhân nào có kiểu hình Fy(a-b-) hoặc Fy(a-b+).

Bảng 4.8 dưới đây so sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Duffy ở bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của một số tác giả khác.

**Bảng 4.8. So sánh tỷ lệ một số kháng nguyên và kiểu hình của hệ Duffy với một số tác giả**

<b>Kháng nguyên/ Kiểu hình</b>	<b>Trần Ngọc Quế (2013) [23]</b>	<b>Bùi Thị Mai An (2014) [110]</b>	<b>Chúng tôi (2021)</b>
Fy <sup>a</sup>	99	99	100
Fy <sup>b</sup>	14,8	14,4	14,2
Fy(a+b-)	84,9	85,3	85,8
Fy(a+b+)	14,1	13,7	14,2
Fy(a-b+)	0,9	0,92	
Fy(a-b-)	0,09	0,08	

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt hoàn toàn với nghiên cứu của tác giả Karina Yazdanbakhsh (2012) trên 104 BN thalassemia người Mỹ gốc Phi [34]. Trong nghiên cứu của tác giả này tỷ lệ kháng nguyên Fy<sup>a</sup> dương tính chỉ chiếm 10%, có tới 90% bệnh nhân không mang kháng nguyên Fy<sup>a</sup> trên bề mặt hồng cầu, kiểu hình Fy(a-b-) cũng chiếm tỷ lệ cao. Điều này được lý giải đó là sự thích nghi để chống lại ký sinh trùng sốt rét vì glycoprotein của hệ nhóm máu Duffy là một thụ thể của ký sinh trùng sốt rét thể P.vivax, do vậy hồng cầu của người Châu Phi với kiểu hình Fy(a-b-) có khả năng chống lại sự xâm nhập của loại ký sinh trùng này [13]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2013) với tỷ lệ kháng nguyên Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup> lần lượt là 99% và 14,1%, kiểu hình Fy(a+b-) chiếm tới 84,9%, trong khi đó kiểu hình Fy(a+b+) chỉ chiếm 14,8% [23]. Với kết quả nghiên cứu này tạo điều kiện thuận lợi cho việc chọn những đơn vị máu hòa hợp KN của hệ Duffy cho BN thalassemia trong tương lai cũng như giải thích lý do tỷ lệ KT chống Fy<sup>b</sup> thấp và không gặp KT chống

Fy<sup>a</sup> ở BN thalassemia trong các nghiên cứu trước đây [44], [106], [107], [9], [108], [10], [109].

#### **4.2.9. Tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của hệ P1PK gặp ở bệnh nhân thalassemia**

Kết quả bảng 3.10 cho thấy trong tổng số 240 bệnh nhân thalassemia, có 97 bệnh nhân có kháng nguyên P<sub>1</sub> dương tính, chiếm tỷ lệ 40,4%. Tỷ lệ bệnh nhân không mang kháng nguyên P<sub>1</sub> trên bề mặt hồng cầu trong nghiên cứu của chúng tôi là 59,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu như nghiên cứu của tác giả Sylvia T. Singer (2000) trên đối tượng bệnh nhân thalassemia Châu Á [33] nhưng có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2013) và Bùi Thị Mai An (2014) [110] trên đối tượng người hiến máu tại Viện HHTMTW. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế và Bùi Thị Mai An tỷ lệ kháng nguyên P<sub>1</sub> dương tính chỉ chiếm 20%, trong khi kháng nguyên P<sub>1</sub> âm tính chiếm tới 80% [23], [110]. Với tính sinh miễn dịch của kháng nguyên P<sub>1</sub> ở mức độ trung bình nhưng khả năng hòa hợp kháng nguyên P<sub>1</sub> giữa bệnh nhân và người cho là cao nên tỷ lệ kháng thể chống P<sub>1</sub> ở bệnh nhân thalassemia theo nghiên cứu của các tác giả trước là tương đối thấp [44], [106], [107], [9], [108], [10], [109]. Như vậy khả năng cung cấp những đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên P<sub>1</sub> cho bệnh nhân thalassemia là có tính khả thi.

#### **4.2.10. Một số kiểu hình hay gặp ở bệnh nhân thalassemia**

Kết quả bảng 3.11 cho thấy một số kiểu hình thường gặp ở BN thalassemia. Kiểu hình thường gặp nhất là R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N-, S-s+, Mi<sup>a</sup>-, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>- gặp ở 5 bệnh nhân và chiếm tỷ lệ 2,1%. Kiểu hình thường gặp thứ hai là R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, Le(a-b+), Jk(a+b+), M+N+, S-s+, Mi<sup>a</sup>-, Fy(a+b-), P<sub>1</sub>- gặp ở 4 bệnh nhân và chiếm tỷ lệ 1,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi



tương tự như nghiên cứu của tác giả Connie M Westhoff (2012) trên đối tượng bệnh nhân thalassemia ở Mỹ, tác giả thấy rằng kiểu hình phổ biến nhất của bệnh nhân thalassemia tại Mỹ là E-, c-, K-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>b</sup>-, S- nhưng cũng không quá 5% [111]. Điều này cho thấy tính đa hình và phức tạp của các KN nhóm máu. Với 43 hệ thống nhóm máu hồng cầu và hơn 376 kháng nguyên khác nhau thì rất khó để tìm được 2 người có kiểu hình nhóm máu hoàn toàn giống nhau, chính vì vậy ở BN thalassemia càng truyền máu nhiều lần thì nguy cơ sinh KTBT càng cao. Hầu hết các quốc gia trên thế giới đều lựa chọn ưu tiên một số hệ nhóm máu hồng cầu có ý nghĩa lâm sàng để thực hiện truyền máu HHKNHC cho BN. Chính vì vậy, việc nghiên cứu tỷ lệ kháng nguyên, kháng thể của từng hệ nhóm máu và lựa chọn những KN ưu tiên để thực hiện việc truyền máu hòa hợp cho BN thalassemia có ý nghĩa quan trọng.

#### **4.3. Bàn luận về kết quả lựa chọn và hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia**

##### ***4.3.1. Bàn luận về kết quả lựa chọn đơn vị máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia***

Các KN ngoài hệ ABO được chúng tôi lựa chọn để thực hiện truyền hòa hợp cho BN thalassemia bao gồm 17 kháng nguyên của 6 hệ nhóm máu sau: 5 kháng nguyên D, C, c, E, e của hệ Rh, 2 kháng nguyên Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup> của hệ Lewis, 2 kháng nguyên Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup> của hệ Kidd, 5 kháng nguyên M, N, S, s, Mi<sup>a</sup> của hệ MNS, 2 kháng nguyên Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup> của hệ Duffy và kháng nguyên P<sub>1</sub> của hệ P1PK. Sở dĩ chúng tôi lựa chọn những KN này vì những lý do:

Lý do thứ nhất: Đây là những kháng nguyên có khả năng sinh miễn dịch mạnh và kháng thể tương ứng của chúng là những kháng thể có ý nghĩa lâm sàng [15], [16], [37], [38].

Lý do thứ hai: Dựa trên nghiên cứu thực tế về tỷ lệ các loại KTBT ở BN bệnh máu nói chung cũng như BN thalassemia nói riêng tại Viện HHTMTW

trong các nghiên cứu trước cho thấy KTBT gặp ở những BN này là các KT chống lại các KN của hệ Rh (D, C, c, E, e), hệ Lewis ( $Le^a$ ,  $Le^b$ ), hệ Kidd ( $Jk^a$ ,  $Jk^b$ ), MNS (M, N, S, s,  $Mi^a$ ), Duffy ( $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ) và P1PK ( $P_1$ ), không gặp BN nào có KT chống lại KN của hệ Kell và Lutheran [9], [10], [39], [100], [104], [112], [113].

Lý do thứ ba: Dựa trên nghiên cứu của một số tác giả cho thấy nếu thực hiện truyền máu hòa hợp những KN này cho BN thalassemia thì có thể giảm đáng kể tỷ lệ sinh KTBT ở BN. Nghiên cứu của tác giả Castro (2002) và cộng sự ở 351 bệnh nhân thalassemia và cho thấy tỷ lệ KTBT ở nhóm BN này là 29%, các tác giả cũng tính toán nếu BN được truyền máu hòa hợp các nhóm máu hệ ABO, Rh và Kell thì có thể ngăn cản được việc sinh KTBT tới 53,3% và nếu BN được truyền máu hòa hợp đầy đủ hơn bao gồm các hệ nhóm máu ABO, Rh, Kell, Duffy, MNS, Kidd thì có thể ngăn cản việc sinh KTBT tới 70,8% [114]. Tác giả Bùi Thị Mai An và cộng sự (2012) cũng nhận xét rằng nếu thực hiện truyền máu hòa hợp cho những BN thalassemia bao gồm cả hệ ABO, hệ Rh với các kháng nguyên D, C, c, E, e và kháng nguyên  $Mi^a$  của hệ MNS thì có thể ngăn cản được việc sinh KTBT ở BN được truyền máu lên tới 86,8%, còn nếu BN được truyền máu có thêm cả sự hòa hợp các KN của hệ nhóm máu Kidd ( $Jk^a$ ,  $Jk^b$ ), Duffy ( $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ), P1Pk ( $P_1$ ) và Lewis ( $Le^a$ ,  $Le^b$ ) thì có thể ngăn cản được việc sinh KTBT ở BN lên tới 100% [5].

Trong nghiên cứu này chúng tôi không đề cập đến việc truyền máu hòa hợp kháng nguyên của hệ Kell cũng như Lutheran vì 2 lý do: 1. Có sự phù hợp hoàn toàn các KN này giữa BN và NHM. 2. Theo kết quả của các nghiên cứu trước thì không gặp kháng thể của hệ Kell và Lutheran ở BN bệnh máu nói chung cũng như BN thalassemia nói riêng tại Viện HHTMTW [9], [10], [39], [100], [104], [112], [113].

Truyền máu HHKNHC chính là truyền máu hòa hợp với các KN âm tính của BN vì nếu BN không được truyền máu hòa hợp với các KN âm tính thì khả năng BN sinh KTBT chống lại các KN âm tính này là khó tránh khỏi. Bệnh nhân càng có nhiều KN âm tính thì càng khó lựa chọn NHM hòa hợp hoàn toàn 17/17 kháng nguyên với BN. Trong nghiên cứu này, số lượng KN âm tính trung bình chúng tôi gặp ở một BN thalassemia là 6 kháng nguyên, số lượng KN âm tính ít nhất gặp ở một BN là 3 kháng nguyên, số lượng KN âm tính nhiều nhất gặp ở một BN là 9 kháng nguyên (bảng 3.12). Tìm kiếm NHM hòa hợp với BN trong ngân hàng máu dự bị tại Viện HHTMTW chúng tôi thấy rằng BN càng có nhiều KN âm tính thì khả năng tìm được NHM hòa hợp càng giảm, cụ thể: BN có 3 kháng nguyên âm tính thì có tới 379 NHM phù hợp, BN có 4 kháng nguyên âm tính thì có 115 NHM phù hợp, trong khi đó nếu BN có 8 kháng nguyên âm tính thì thường chỉ có 9 NHM phù hợp và BN có 9 kháng nguyên âm tính chỉ có 6 NHM phù hợp (bảng 3.13). Với việc kết hợp 17 kháng nguyên của 6 hệ nhóm máu hồng cầu, chúng tôi cũng đã gặp 106 kiểu hình nhóm máu khác nhau của 142 bệnh nhân thalassemia, điều này cho thấy sự đa dạng và phong phú của nhóm máu hồng cầu (bảng 3.12).

Kết quả bảng 3.14 cho thấy một số tổ hợp KN âm tính hay gặp ở BN thalassemia và số lượng NHM trong ngân hàng máu dự bị hòa hợp với BN:

- Có 115 NHM hòa hợp với 12 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>-;
- Có 238 NHM hòa hợp với 11 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-, Le<sup>a</sup>;
- Có 111 NHM hòa hợp với 8 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-, N-;
- Có 78 NHM hòa hợp với 6 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, Le<sup>a</sup>-;
- Có 17 NHM hòa hợp với 6 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>b</sup>-;
- Có 37 NHM hòa hợp với 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Jk<sup>a</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>-;
- Có 39 NHM hòa hợp với 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N-;
- Có 37 NHM hòa hợp với 5 BN có tổ hợp c-, E-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>-;

- Có 46 NHM hòa hợp với 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-, Le<sup>b</sup>-;
- Có 80 NHM hòa hợp với 4 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, P<sub>1</sub>-.

Cả 10 tổ hợp KN âm tính hay gặp ở BN thalassemia đều có số lượng NHM hòa hợp tương đối lớn, từ kết quả này cho thấy việc lựa chọn các đơn vị máu HHKNHC cho BN thalassemia từ ngân hàng máu dự bị là khả thi.

Với việc áp dụng quy trình lựa chọn đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia đã được trình bày tại chương 2, chúng tôi đã chọn được 4.055 đơn vị máu hòa hợp KN hồng cầu truyền cho 142 bệnh nhân thalassemia. Để có được 4.055 đơn vị máu này chúng tôi đã phải huy động tới 6.713 lượt NHM từ ngân hàng máu dự bị của Viện HHTMTW với tỷ lệ huy động thành công là 60,4% (bảng 3.15). Một trong những lý do không huy động được NHM đến hiến máu cho BN là NHM bận việc riêng (chiếm 42,8%) (biểu đồ 3.9). Khi liên hệ với NHM chúng tôi nhận thấy hầu hết NHM vì khách quan không thể hiến máu được và họ sẵn sàng đến hiến máu cho BN khi chúng tôi huy động ở những lần tiếp theo khi thu xếp được công việc. Người hiến máu dự bị chưa đủ ngày hiến máu nhắc lại cũng là một trong các nguyên nhân chính gây khó khăn trong việc tìm kiếm các đơn vị máu hòa hợp KN hồng cầu cho BN, đặc biệt là ở những BN có kết hợp nhiều KN âm tính chỉ có ít NHM phù hợp hoặc tại cùng một thời điểm có nhiều BN thalassemia cần truyền máu hòa hợp KN hồng cầu. Người hiến máu dự bị chưa đủ ngày hiến máu nhắc lại do 2 nguyên nhân: 1. NHM đã tự chủ động đi hiến máu khi đủ ngày hiến máu nhắc lại, 2. Do được ngân hàng máu huy động đi hiến máu cho BN cần truyền máu HHKNHC. Những đơn vị máu mà NHM dự bị chủ động đi hiến máu khi đủ ngày hiến máu nhắc lại thì chúng tôi không nhận biết và quản lý được nên thường cấp phát cho những BN khác. Chính vì vậy các ngân hàng máu cần có phần mềm nhận biết được những đơn vị máu đặc biệt này để lưu trữ và truyền cho BN thích hợp. Một tỷ lệ nhỏ có tình

trạng NHM dự bị thay đổi nơi sống và số điện thoại mà không báo lại cho ngân hàng máu, điều này gây giảm số lượng NHM trong ngân hàng máu dự bị và giảm khả năng tìm kiếm đơn vị máu hòa hợp cho BN. Việc bổ sung thêm NHM dự bị là vấn đề nên được các trung tâm máu cân nhắc trong tương lai.

Vì những khó khăn trong việc huy động người hiến máu nên chúng tôi chỉ đáp ứng được 4.055 đơn vị (ĐV) máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu chiếm 95,5% so với tổng số 4.246 đơn vị máu dự trữ của lâm sàng (bảng 3.16). Số đơn vị máu trung bình chúng tôi đã chọn được cho 1 bệnh nhân là 14,5 đơn vị, số đơn vị máu chọn được ít nhất cho một bệnh nhân là 6 ĐV, số ĐV truyền máu chọn được nhiều nhất cho một BN là 265 ĐV (bảng 3.17).

Cung cấp những ĐV máu hòa hợp theo đúng phác đồ truyền máu đã xây dựng luôn là một vấn đề thách thức đối với các nhóm nghiên cứu và trung tâm máu. Đặc biệt là những trường hợp BN cần truyền máu cấp cứu; hoặc có nhiều BN nhập viện cùng một thời điểm; hoặc BN có kết hợp nhiều KN âm tính mà không huy động được NHM hòa hợp hoàn toàn các KN hồng cầu với BN. Việc lựa chọn các KN ưu tiên cũng là vấn đề cần phải đặt ra. Dựa vào tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu, ý nghĩa lâm sàng của các KT và tỷ lệ các loại KTBT gặp ở BN tại Viện HHTMTW trong các nghiên cứu trước mà trong quy trình lựa chọn đơn vị máu HHKNHC cho bệnh nhân thalassemia đang áp dụng tại Viện HHTMTW, chúng tôi đã thực hiện lựa chọn những NHM hòa hợp KN theo thứ tự ưu tiên như sau:  $D > E > Mi^a > c > Fy^a > C > Jk^a > P_1 > M > e > Le^a > Le^b > S > s > N > Fy^b > Jk^b$  [20], [37], [38], [39], [44], [8], [9], [10], [100], [112], [104], [113], [109]. Với việc áp dụng quy trình này, chúng tôi cũng đã lựa chọn và cung cấp được 3.901 đơn vị hòa hợp hoàn toàn 17/17 kháng nguyên, 97 đơn vị hòa hợp 16/17 kháng nguyên và 57 đơn vị hòa hợp 15/17 kháng nguyên (bảng 3.18).

Trong tổng số 142 bệnh nhân thalassemia tham gia nghiên cứu, chúng tôi đã thực hiện truyền máu hòa hợp hoàn toàn (17/17 kháng nguyên) cho 91 bệnh nhân với 2.304 đơn vị máu, 51 bệnh nhân còn lại được truyền máu hòa hợp không hoàn toàn (1.597 đơn vị hòa hợp 17/17 kháng nguyên, 97 đơn vị hòa hợp 16/17 kháng nguyên và 57 đơn vị hòa hợp 15/17 kháng nguyên) (bảng 3.18). Trong số 51 bệnh nhân được truyền máu không hòa hợp hoàn toàn, có 20 bệnh nhân được truyền máu không hòa hợp 1 kháng nguyên, 20 bệnh nhân được truyền máu không hòa hợp 2 kháng nguyên và 11 bệnh nhân được truyền máu không hòa hợp 3 kháng nguyên. Các KN không hòa hợp là kháng nguyên  $Le^a$ ,  $Le^b$  của hệ Lewis, kháng nguyên M, N, S của hệ MNS, kháng nguyên  $P_1$  của hệ P1PK và kháng nguyên  $Jk^a$ ,  $Jk^b$  của hệ Kidd và kháng nguyên  $Fy^b$  của hệ nhóm máu Duffy (bảng 3.19).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác. Tác giả Daniel (2007) tại Mỹ [6], trong tổng số 6.978 ĐV máu truyền cho 104 BN thalassemia và BN bị bệnh lý huyết sắc tố, chỉ có 525 ĐV máu hòa hợp hoàn toàn 17/17 kháng nguyên theo đúng phác đồ truyền máu đã đặt ra. Những ĐV máu còn lại hòa hợp không hoàn toàn với BN. Các KN không hòa hợp là KN của hệ Lewis, KN của hệ MNS và KN  $Fy^b$  của hệ Duffy vì tính sinh miễn dịch của các KN này thấp và KT tương ứng của chúng ít gây PU tan máu hơn so với những KT khác. Một nghiên cứu khác của tác giả Henk Schonewille (2015) trên 159 sản phụ được truyền máu trong tử cung để điều trị bệnh thiếu máu tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con cho thai nhi. Tác giả đã thực hiện truyền máu hòa hợp KN hồng cầu để giảm tỷ lệ sinh KTBT ở sản phụ. Đối với các sản phụ được truyền máu theo kế hoạch thì sẽ được truyền máu hòa hợp hoàn toàn với các kháng nguyên C, c, E, e, K,  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ,  $Jk^a$ ,  $Jk^b$  và S. Trong trường hợp cấp cứu, yêu cầu truyền máu chỉ diễn ra trong vài giờ đồng hồ, những ĐV máu hòa hợp hoàn toàn thường

không có sẵn, do vậy trong trường hợp này, sự hòa hợp KN cũng được thực hiện theo thứ tự ưu tiên như sau:  $Jk^a > Jk^b > Fy^a > S > Fy^b$  [115]. Trong tổng số 481 lần truyền máu trong tử cung chung có 317 lần truyền máu hòa hợp hoàn toàn các KN nhóm máu theo đúng phác đồ truyền máu và 164 lần truyền máu không hòa hợp hoàn toàn các KN trên. Tổng cộng có 77 sản phụ (48%) được truyền 204 đơn vị máu hòa hợp KN hoàn toàn theo đúng phác đồ truyền máu, 53 sản phụ được truyền hỗn hợp 113 đơn vị máu hòa hợp KN hoàn toàn và 111 đơn vị máu không hòa hợp KN hoàn toàn, 29 sản phụ còn lại được truyền tất cả 53 đơn vị máu không hòa hợp KN hoàn toàn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã lựa chọn được những đơn vị máu hòa hợp cho các BN có các tổ hợp KN nhóm máu âm tính như sau (bảng 3.20):

- 463 ĐV máu cho 12 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>-;
- 287 ĐV máu cho 11 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-, Le<sup>a</sup>-;
- 245 ĐV máu cho 8 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-, N-;
- 212 ĐV máu cho 6 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, Le<sup>a</sup>-;
- 99 ĐV máu cho 6 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>b</sup>-;
- 140 ĐV máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Jk<sup>a</sup>-, N, Le<sup>a</sup>-;
- 128 ĐV máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N-;
- 121 ĐV máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N, Le<sup>a</sup>-;
- 72 ĐV máu cho 5 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-, Le<sup>b</sup>-;
- 60 ĐV máu cho 4 BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, P<sub>1</sub>-.

Theo nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế, tỷ lệ một số kháng nguyên âm tính ở người hiến máu tại Viện HHTMTW như sau:

**Bảng 4.9. Tỷ lệ một số kháng nguyên âm tính ở người hiến máu [23]**

Kháng nguyên	Tỷ lệ (%)
c-	58,1
E-	70,3
Mi <sup>a</sup> -	91,1
S-	94,5
Fy <sup>b</sup> -	85,2
N-	37
P <sub>1</sub> -	80
Le <sup>a</sup> -	73,8
Le <sup>b</sup> -	14,9
Jk <sup>a</sup> -	29,2

Theo hướng dẫn của Hiệp hội Ngân hàng máu Mỹ (AABB) thì xác suất để tìm được 1 đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>- là:  $0,581 \times 0,703 \times 0,911 \times 0,945 \times 0,852 \times 0,37 \times 0,738 = 0,08$  [116]. Theo kết quả này cứ 100 đơn vị máu thì tìm được 8 đơn vị máu hòa hợp các kháng nguyên trên với BN. Như vậy, để tìm được 1 đơn vị máu hòa hợp với BN có tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>- thì số đơn vị máu cần chọn ngẫu nhiên là 13 đơn vị. Để cung cấp được 463 đơn vị máu theo dự trù của lâm sàng thì số đơn vị máu phải lựa chọn ngẫu nhiên là:  $13 \times 463 = 6.019$  đơn vị. Tương tự như vậy, để tìm được số lượng đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn cho các BN có tổ hợp kháng nguyên âm tính hay gặp thì số lượng đơn vị máu cần chọn ngẫu nhiên là:



**Bảng 4.10. Số lượng đơn vị máu cần chọn ngẫu nhiên để cung cấp đủ theo dự trù**

Tổ hợp kháng nguyên âm tính	Xác suất để chọn được ĐV máu hòa hợp	Số ĐV máu cần chọn ngẫu nhiên để có 1 ĐV máu hòa hợp	Số ĐV máu cần để đáp ứng dự trù	Số ĐV máu cần chọn ngẫu nhiên để đáp ứng dự trù
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, N-, Le <sup>a</sup> -	0,08	13	463	6.019
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, P <sub>1</sub> -, Le <sup>a</sup> -	0,18	5	287	1.435
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, P <sub>1</sub> -, N-	0,09	11	245	2.695
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, Le <sup>a</sup> -	0,06	17	212	3.604
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, N-, Le <sup>b</sup> -	0,02	50	99	4.950
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Jk <sup>a</sup> -, N, Le <sup>a</sup> -	0,03	33	140	4.620
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, N-	0,03	33	128	4.224
c-, E-, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, N-, Le <sup>a</sup> -	0,01	100	121	12.100
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, P <sub>1</sub> -, Le <sup>b</sup> -	0,04	25	72	1.800
c-, E-, Mi <sup>a</sup> -, S-, Fy <sup>b</sup> -, Jk <sup>a</sup> -, P <sub>1</sub> -	0,07	14	60	840
Tổng			1.827	42.287

Kết quả bảng 4.9 cho thấy để có được những đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn với các tổ hợp KN âm tính với BN, nếu chọn máu một cách ngẫu nhiên thì cần phải chọn máu với số lượng ĐV máu rất lớn mà không phải trung tâm máu nào cũng có đủ máu để chọn. Đặc biệt có những tổ hợp KN âm tính mà xác suất chọn được 1 đơn vị máu hòa hợp là rất thấp như tổ hợp c-, E-, S-, Fy<sup>b</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N-, Le<sup>a</sup>- phải chọn 100 đơn vị máu mới được 1 đơn vị hòa hợp hoàn toàn hoặc tổ hợp c-, E-, Mi<sup>a</sup>-, S-, Fy<sup>b</sup>-, N-, Le<sup>b</sup>- phải chọn 50 đơn vị máu mới chọn được 1 đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn. Mặt khác, để thực hiện được xét nghiệm chọn máu với số lượng đơn vị máu lớn như vậy thì chi phí về nhân lực, hóa chất, vật tư cũng rất tốn kém mà không phải BN nào cũng có

thể chi trả được. Với việc huy động được 1.827 lượt NHM từ ngân hàng NHM dự bị đến hiến máu cho 67 bệnh nhân có 10 tổ hợp KN âm tính hay gặp thể hiện sự hoạt động hiệu quả của ngân hàng máu dự bị thuộc Trung tâm máu quốc gia, Viện HHTMTW trong bối cảnh xét nghiệm xác định KN ngoài hệ ABO cho người hiến máu chưa được triển khai một cách đầy đủ.

Kết quả phản ứng hòa hợp 3 điều kiện: 22°C, 37°C và kháng globulin người giữa huyết thanh BN và 4.055 ĐV máu đã lựa chọn được đều cho kết quả âm tính (bảng 3.21), điều này có thể được lý giải là hồng cầu của người cho và huyết thanh của BN là hòa hợp.

#### ***4.3.2. Bàn luận về hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia***

##### ***4.3.2.1. Bàn luận về hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia***

###### ***4.3.2.1.1. Sự thay đổi lượng huyết sắc tố (Hb) ở bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị***

Cả 142 bệnh nhân thalassemia khi nhập viện đều có tình trạng thiếu máu ở mức độ trung bình và nặng, không gặp bệnh nhân nào thiếu máu mức độ nhẹ. Bệnh nhân thalassemia thiếu máu mức độ trung bình có 117 bệnh nhân với Hb trung bình là  $74 \pm 6,7$  g/l. Bệnh nhân thalassemia thiếu máu mức độ nặng có 25 bệnh nhân với Hb trung bình là  $52,1$  g/l. Lượng huyết sắc tố trung bình chung của cả 2 nhóm là  $70,1 \pm 10,8$ g/l (bảng 3.22). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Vinh (2010) với Hb trung bình của BN thalassemia khi mới nhập viện dao động từ 65,98 đến 84,4 g/l tùy theo các thể bệnh [88]. Nghiên cứu của tác giả Bùi Văn Viên (2010) cũng cho thấy Hb trung bình của BN lúc vào viện là 64 g/l [117]. Nghiên cứu của tác giả Phùng Nhã Hạnh (2016), Vũ Đức Bình (2015), Nguyễn Ngọc Quang (2014), Hoàng Thị Thanh Nga (2014) cũng cho kết quả

tương tự [87], [107], [86], [44]. Các kết quả này phản ánh tình trạng chung của các BN thalassemia tại Việt Nam, do điều kiện kinh tế cũng như khoảng cách địa lý, chỉ đến khi không chịu đựng được tình trạng thiếu máu thì các BN thalassemia mới nhập viện điều trị. Điều này ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe của bệnh nhân. Theo Liên đoàn Thalassemia thế giới nếu BN không được truyền máu đầy đủ và kịp thời sẽ gây ra các hậu quả nặng nề như lách to, biến dạng xương, chậm phát triển thể chất và tăng hấp thu sắt ở ruột [1].

Sau khi truyền máu, Hb của BN tăng lên đáng kể so với trước truyền máu, cụ thể: ở nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, Hb của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 74 g/l lên 102,3 g/l, ở nhóm BN thiếu máu mức độ nặng, Hb của BN tăng có ý nghĩa thống kê từ 52,1 g/l lên 101,5 g/l. Lượng huyết sắc tố trung bình của cả 2 nhóm bệnh nhân tăng từ 70,1 g/l lên 102,2 g/l (biểu đồ 3.10). Bảng 4.10 dưới đây so sánh sự thay đổi Hb trước và sau truyền máu của BN thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác:

**Bảng 4.11. So sánh sự thay đổi lượng huyết sắc tố trước và sau truyền máu ở bệnh nhân thalassemia**

Tác giả và đối tượng BN		Lượng Hb trước truyền (g/l)	Lượng Hb sau truyền (g/l)
Phạm Quang Vinh (2010) [88]	HbH	71,08	92,08
	$\beta$ thalassemia	84,4	93,3
	$\beta$ thalassemia/ HbE	65,98	95,86
Bùi Văn Viên (2010) [117]	HbH	68	96
	$\beta$ thalassemia	65	91
	$\beta$ thalassemia/ HbE	59	93
	Chung	64	93
Vũ Đức Bình (2015) [107]	BN thalassemia có KTBT	63,9	91,4
Phùng Nhã Hạnh (2016) [87]	HbH	78,38	108,48
	$\beta$ thalassemia	71,86	
	$\beta$ thalassemia/ HbE	72,39	
Chúng tôi (2021)	Chung	70,1	102,2

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Phạm Quang Vinh (2010) với Hb trung bình sau truyền của BN thalassemia dao động từ 92,08 đến 95,86 g/l [88] và tác giả Bùi Văn Viên (2010) là 91 g/l đến 96 g/l tùy theo các thể bệnh, Hb trung bình chung là 93 g/l [117]. Nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2015), Phùng Nhã Hạnh (2016) cũng cho kết quả tương tự [107], [87]. Cũng theo quy định của Liên đoàn thalassemia quốc tế, Hb sau khi truyền máu cần đạt 90 – 105 g/l, lượng huyết sắc tố này cho phép kiểm soát đầy đủ tình trạng thiếu máu và làm giảm tình trạng tích tụ sắt trong cơ thể người bệnh [1]. Như vậy, dù truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO, Rh(D) hoặc truyền máu hòa hợp ABO và 17 kháng nguyên khác ngoài hệ ABO thì mục tiêu truyền máu của các tác giả đều như nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, truyền máu HHKNHC đã giúp tăng lượng huyết sắc tố trung bình sau truyền máu của BN lên mức 102,2 g/l theo đúng như yêu cầu của điều trị.

#### 4.3.2.1.2. Sự thay đổi một số chỉ số sinh hóa của bệnh nhân ở thời điểm trước truyền máu và sau một đợt điều trị

Chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH của bệnh nhân trước truyền máu đều tăng cao, cụ thể: bilirubin gián tiếp là 34,7  $\mu\text{mol/l}$  và LDH là 877,9 UI/l. Sau khi truyền máu chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH vẫn tăng cao nhưng không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước truyền máu với lượng bilirubin sau truyền là 35,7  $\mu\text{mol/l}$  và LDH sau truyền là 880 UI/l (bảng 3.23).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2017) [39], Phùng Nhã Hạnh (2016) [87], Đỗ Thị Thu Giang (2015) [118]. Hầu hết BN thalassemia đều có chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH tăng, điều này phản ánh tình trạng tan máu bẩm sinh của bệnh nhân. Tuy nhiên cả chỉ số bilirubin gián tiếp và LDH của BN đều không có sự thay đổi đáng kể giữa trước và sau truyền máu, điều này cho thấy hồng cầu của

người cho sau khi được truyền vào cơ thể BN không bị vỡ thêm do không có sự bất đồng miễn dịch.

#### 4.3.2.1.3. Tổng thể tích máu truyền và thể tích máu truyền/kg cân nặng trong một đợt điều trị ở bệnh nhân thalassemia được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu

Về tổng thể tích máu phải truyền trong một đợt điều trị, đối với nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình, tổng thể tích máu phải truyền trong một đợt điều trị là 459,4 ml thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN thiếu máu mức độ nặng là 726,8 ml. Tổng thể tích máu phải truyền trung bình cho một BN trong một đợt điều trị là 506,5 ml (biểu đồ 3.11). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Vinh (2010) [88] và Vũ Đức Bình (2015) [107]. Thể tích máu phải truyền cho một BN thalassemia trong một đợt điều trị trong nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Vinh dao động từ 1.050 ml đến 1.522 ml tùy từng thể bệnh, nhiều nhất là bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/ HbE, sau đó đến bệnh nhân HbH và thấp nhất là bệnh nhân  $\beta$  thalassemia [88], còn thể tích máu phải truyền cho một BN thalassemia trong một đợt điều trị trong nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình là 985,9 ml [107]. Điều này có thể lý giải là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những BN thalassemia được chẩn đoán lần đầu tiên và chưa có tiền sử truyền máu trước đó nên tuổi thường nhỏ hơn và trọng lượng cơ thể ít hơn. Còn trong nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Vinh và Vũ Đức Bình, đối tượng nghiên cứu là tất cả các BN thalassemia điều trị tại Viện HHTMTW tại một thời điểm cắt ngang nên có tuổi lớn hơn, trọng lượng cơ thể nhiều hơn nên thể tích máu truyền nhiều hơn.

Về thể tích máu truyền/kg cân nặng trong một đợt điều trị, ở nhóm bệnh nhân thiếu máu mức độ nặng, thể tích máu truyền/kg cân nặng trung bình cho một BN trong một đợt điều trị là 16,7 ml/kg cao hơn có ý nghĩa thống kê so

với nhóm BN thiếu máu mức độ trung bình là 11,1 ml/kg. Thể tích máu phải truyền/ kg cân nặng trung bình của một BN thalassemia trong một đợt điều trị là 12,1 ml/kg (biểu đồ 3.12). Đây là chỉ số đánh giá mức độ sử dụng máu chính xác hơn so với chỉ số thể tích máu truyền trong một đợt điều trị vì nó không bị ảnh hưởng bởi tuổi hay trọng lượng cơ thể của BN. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2017) [39]. Trong nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình, thể tích máu đã truyền/kg cân nặng ở nhóm BN có KTBT được truyền KHC hòa hợp KN nhóm máu là 19,7 ml/kg, còn ở nhóm BN không có KTBT được truyền KHC phù hợp hệ ABO và Rh(D) là 17,5 ml/kg [39]. Điều này có thể được giải thích là do các BN trong nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình chỉ được truyền đơn vị KHC hòa hợp KN với các KTBT đang có của BN, do vậy vẫn có tỷ lệ 3,5% bệnh nhân sinh mới và sinh thêm KTBT. Những KTBT này có thể gây tan máu và ảnh hưởng đến mức độ sử dụng máu của BN.

#### 4.3.2.1.4. Khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu

Kết quả bảng 3.24 cho thấy khoảng thời gian trung vị giữa hai lần truyền máu ở bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia là 7,2 tuần, gặp 50% bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là từ 5,6 – 12,5 tuần. Ở bệnh nhân  $\beta$  thalassemia, khoảng thời gian trung vị giữa hai lần truyền máu là 5,8 tuần, gặp 50% bệnh nhân có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là 4,9 – 8,1 tuần. Còn ở bệnh nhân  $\beta$  thalassemia/ HbE, khoảng thời gian trung vị giữa hai lần truyền máu là 6,9 tuần, gặp 50% bệnh nhân có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là 5,4 – 10,2 tuần.

So sánh với nghiên cứu của tác giả Phùng Nhã Hạnh (2016) [87] về khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu cho thấy đa số BN thalassemia điều trị tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn với phác đồ truyền máu hòa hợp ABO và Rh(D) thì khoảng cách giữa 2 lần truyền máu của bệnh nhân là ngắn hơn so

với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của tác giả Phùng Nhã Hạnh (2016) [87], đa số bệnh nhân thalassemia có khoảng cách giữa hai lần truyền máu là dưới 4 tuần (60,61%), khoảng cách giữa 2 lần truyền máu từ 4 tuần đến 8 tuần chỉ gặp ở 21,21% bệnh nhân, rất ít gặp bệnh nhân có khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu là trên 8 tuần. Tuy nhiên, thời gian bệnh nhân quay lại viện để truyền máu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như hoàn cảnh khách quan của người bệnh (khoảng cách địa lý, điều kiện kinh tế) khiến bệnh nhân chỉ đến khi không chịu đựng được tình trạng thiếu máu mới nhập viện điều trị làm cho khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu kéo dài hoặc yếu tố chủ quan là do lịch hẹn của bác sỹ cũng ảnh hưởng đến khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu của bệnh nhân. Chính vì vậy chỉ số khoảng thời gian giữa hai lần truyền máu có thể sẽ không phản ánh chính xác hiệu quả truyền máu của bệnh nhân.

#### 4.3.2.1.5. Phản ứng truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu

Kết quả bảng 3.25 cho thấy cả 142 bệnh nhân với 4.055 lượt truyền máu đều không gặp BN nào có PU truyền máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác.

Một nghiên cứu của tác giả Michele Lasalle-Williams (2011) tại Mỹ trên 99 bệnh nhân bệnh hồng cầu hình liềm được truyền máu hòa hợp 20 kháng nguyên nhóm máu từ năm 1993 đến năm 2006 cho thấy 6946 đơn vị máu đã được cung cấp (trung bình: 70 đơn vị/ bệnh nhân), 90% các trường hợp được truyền máu hòa hợp hoàn toàn 20 kháng nguyên, 10% trường hợp còn lại được cho phép truyền không hòa hợp kháng nguyên  $Le^a$ ,  $Le^b$  của hệ Lewis, kháng nguyên  $Fy^b$  của hệ Duffy và các kháng nguyên của hệ MNS. Kết quả là không có bệnh nhân nào có phản ứng tan máu do truyền máu. Các tác giả cũng kết luận: truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh, Kell, Kidd, và  $Fy^a$  và

nhiều hơn nếu có thể là một chiến lược hiệu quả để giảm sinh KTBT và PU truyền máu cho người bệnh [119].

Một nghiên cứu khác của tác giả Vichinsky (2001) trên 130 bệnh nhi bị thiếu máu hồng cầu hình liềm tại bệnh viện Nhi khoa Oakland cho thấy, do chỉ được truyền máu hòa hợp kháng nguyên ABO, Rh(D, E, C) và Kell (K) nên vẫn có 2 bệnh nhân bị tan máu do bất đồng miễn dịch hồng cầu. Các tác giả đã chỉ ra rằng so với phương pháp truyền máu chỉ hòa hợp hệ ABO và Rh(D) thì phương pháp này đã giúp giảm tới 90% phản ứng tan máu do truyền máu. Các tác giả cũng đưa ra khuyến cáo tất cả BN thiếu máu hồng cầu hình liềm nên được truyền máu hòa hợp kháng nguyên E, C của hệ Rh và kháng nguyên K của hệ Kell [120].

Như vậy có thể thấy sự hòa hợp kháng nguyên hồng cầu giữa người cho và người nhận càng nhiều thì nguy cơ xảy ra PU tan máu do truyền máu càng giảm. Phương pháp truyền máu HHKNHC là phương pháp hữu hiệu giúp hạn chế PU truyền máu do bất đồng miễn dịch hồng cầu.

#### 4.3.2.1.6. Tỷ lệ sinh kháng thể bất thường

Tại thời điểm bắt đầu truyền máu hòa hợp 17 kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO, tất cả các BN trong nghiên cứu đều không có KTBT (bảng 3.26). Mỗi BN khi vào viện đều được làm xét nghiệm sàng lọc KTBT ngay tại thời điểm nhập viện - trước khi truyền máu, đồng thời trong thời gian nằm điều trị tại viện cứ 7 ngày sau truyền máu BN sẽ được chỉ định làm lại xét nghiệm sàng lọc KTBT theo quy định của TT26/2013/TT-BYT [75]. Trong nghiên cứu này, số lần làm xét nghiệm sàng lọc KTBT trung bình của một BN trong một đợt điều trị là 1,21 lần. Tổng số lần làm xét nghiệm sàng lọc KTBT trung bình của một BN trong suốt thời gian nghiên cứu là 13,5 lần. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều phải truyền máu nhiều lần trong suốt quá trình điều trị (bệnh nhân truyền máu ít nhất là 6 lần, nhiều nhất là 265 lần) và



đều được sàng lọc KTBT một cách định kỳ nhưng không gặp bất cứ BN nào sinh KTBT trong tổng số 142 bệnh nhân được truyền máu HHKNHC với thời gian theo dõi là 21,3 tháng (bảng 3.27).

Tỷ lệ sinh KTBT ở BN được truyền máu có liên quan chặt chẽ đến phác đồ truyền máu. Các nghiên cứu tại Việt Nam hay trên thế giới đều cho thấy, nếu BN chỉ được truyền máu hòa hợp hệ ABO và Rh(D) thì tỷ lệ sinh KTBT ở BN là tương đối cao. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Mai (2005), Nguyễn Thế Tùng (2012), Wang (2006), Saied (2011), Jansuwan (2015) hay Davari (2016) cho thấy tỷ lệ KTBT ở BN dao động từ 16,3% đến 36,7% [24], [121], [122], [123], [124], [125]

Nghiên cứu của nhiều tác giả cũng chỉ ra rằng truyền máu hòa hợp kháng nguyên ngoài hệ ABO, Rh(D) giúp giảm đáng kể tỷ lệ sinh KTBT ở bệnh nhân thalassemia.

Kết quả nghiên cứu của tác giả Spanos và cộng sự (1990) cho thấy tỷ lệ KTBT ở nhóm 162 BN được truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e) và Kell rất thấp (3,7%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) với nhóm 83 bệnh nhân chỉ được truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO và Rh(D) (15,7%) [69].

Tác giả Tahhan và cộng sự (1994) nghiên cứu về tỷ lệ sinh KTBT giữa 1 nhóm gồm 40 bệnh nhân được truyền máu hòa hợp kháng nguyên C, E, K, S, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup> và 1 nhóm gồm 46 bệnh nhân được truyền máu không hòa hợp hoặc hòa hợp không hoàn toàn những kháng nguyên trên. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hoàn toàn các KN trên thì không có trường hợp nào sinh KTBT trong khi nhóm còn lại thì tỷ lệ sinh KTBT tương đối cao là 16% [70].

Tại Mỹ, tác giả Daniel đã thực hiện một nghiên cứu kéo dài từ 1993 đến 2006 về hiệu quả của truyền máu hòa hợp KN nhóm máu trên BN

thalassemia và BN bị bệnh lý huyết sắc tố tại Colorado. Tác giả đã xác định nhóm máu hệ ABO, hệ Rh(D, C, c, E, e), hệ Kell(K, k), hệ Duffy(Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), hệ Kidd(Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), hệ Lewis(Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), hệ MNS(M, N, S, s) và thực hiện truyền máu hòa hợp những KN này cho 104 bệnh nhân. Trong tổng số 6.978 đơn vị máu truyền cho BN, chỉ có 525 đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn 17/17 kháng nguyên theo đúng phác đồ truyền máu đã đặt ra. Những ĐV máu còn lại không hòa hợp hoàn toàn với BN. Tỷ lệ BN sinh KTBT là 3,85%, giảm 50% so với nhóm BN chỉ được xác định nhóm máu hệ ABO, Rh(D) và chỉ được truyền máu hòa hợp nhóm máu hệ ABO, Rh(D) ở giai đoạn trước đó [6].

Tại Italia, một nghiên cứu của tác giả A.Belsito và cộng sự (2019) về hiệu quả của truyền máu HHKNHC được thực hiện trên 18 bệnh nhân  $\beta$  thalassemia thể nặng và chưa có KTBT. Năm đầu tiên, những bệnh nhân này được truyền máu hòa hợp kháng nguyên hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e) và Kell (K, k). Năm thứ hai, những bệnh nhân này tiếp tục được truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k) và 8 kháng nguyên nhóm máu khác bao gồm Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>) MNS (M, N, S, s) thì sau 2 năm theo dõi không có bệnh nhân nào sinh KTBT [71].

Các nghiên cứu của nhiều tác giả ở nhiều quốc gia khác nhau trên thế giới cũng cho kết quả tương tự [71], [126], [127], [128], [129], [130], điều này khẳng định hiệu quả của phương pháp truyền máu HHKNHC so với các phương pháp truyền máu thông thường khác.

Sự không hòa hợp KN nhóm máu giữa người cho và người nhận yếu tố đầu tiên và quan trọng quyết định đến việc sinh KTBT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do hoàn cảnh khách quan không huy động được NHM hoàn toàn hòa hợp với BN nên chúng tôi bắt buộc phải huy động những NHM khác mà có bất đồng một hoặc một vài KN đến hiến máu cho BN. Những KN không hòa hợp mà chúng tôi chấp nhận truyền cho BN là các KN có tính sinh miễn

dịch thấp, KT tương ứng của chúng ít gây PU truyền máu hoặc nếu có gây PU thì mức độ nhẹ trên lâm sàng như kháng nguyên M, N của hệ MNS, kháng nguyên Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup> của hệ Lewis, kháng nguyên P<sub>1</sub> của hệ P1PK, kháng nguyên Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup> của hệ Kidd, kháng nguyên Fy<sup>b</sup> của hệ Duffy [37], [38]. Kết quả bảng 3.28 cho thấy có 4 bệnh nhân được truyền 9 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên M (trung bình: 2,3 đơn vị/ bệnh nhân), 11 bệnh nhân được truyền 30 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên N (trung bình: 2,7 đơn vị/ bệnh nhân), 31 bệnh nhân được truyền 74 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên Le<sup>a</sup> (trung bình: 2,4 đơn vị/ bệnh nhân), 30 bệnh nhân được truyền 78 đơn vị máu không hòa hợp kháng nguyên Le<sup>b</sup> (trung bình: 2,6 đơn vị/ bệnh nhân), 7 bệnh nhân được truyền 9 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên P<sub>1</sub>, 5 bệnh nhân được truyền 5 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>a</sup>, 2 bệnh nhân được truyền 2 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>b</sup> và 1 bệnh nhân được truyền 1 đơn vị không hòa hợp kháng nguyên Fy<sup>b</sup> nhưng không có bệnh nhân nào sinh KTBT. Có thể do lượng KN kích thích hoặc số lần kích thích chưa đủ lớn nên mặc dù BN được truyền KN nhóm máu không hòa hợp nên cũng không BN nào sinh KTBT. Như vậy, trong trường hợp không cung cấp được đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn các KN nhóm máu, để tránh sự chậm trễ trong truyền máu có thể ảnh hưởng đến tính mạng BN có thể lựa chọn đơn vị máu hòa hợp theo các KN ưu tiên dựa trên tính sinh miễn dịch của các KN nhóm máu.

#### 4.3.2.2. Một số ca bệnh về truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho bệnh nhân thalassemia

##### 4.3.2.2.1. Ca bệnh số 1 và số 2

Ca bệnh số 1 là một bệnh nhi beta thalassemia/ HbE điều trị lần đầu tiên tại Viện HHTMTW vào tháng 6/2014 và không có tiền sử truyền máu ở tuyến dưới. Bệnh nhân có chỉ định truyền máu HHKNHC ngay từ lần đầu

nhập viện. Kết quả xác định một số KN nhóm máu ngoài hệ ABO cho thấy bệnh nhân có 9/17 kháng nguyên âm tính (c-, E-, Le<sup>a</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, M-, S-, Mi<sup>a</sup>-, Fy<sup>b</sup>-, P<sub>1</sub>-) (bảng 3.29). Theo cách tính của AABB thì xác suất chọn đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn với BN là 0,01 [131]. Tức là cứ 100 đơn vị máu ngẫu nhiên thì sẽ chọn được 1 đơn vị hòa hợp hoàn toàn với BN và có nghĩa nếu thực hiện theo cách lựa chọn đơn vị máu ngẫu nhiên thì chi phí để thực hiện xét nghiệm sẽ là rất lớn. Huy động NHM từ ngân hàng NHM dự bị là giải pháp tốt để giải quyết vấn đề trên. Với 19 người hiến máu có kiểu hình phù hợp hoàn toàn với BN trong ngân hàng NHM dự bị, chúng tôi đã huy động được 56 lần hiến máu thành công, trung bình mỗi NHM đã hiến 3 đơn vị máu cho BN. Từ thời điểm nhập viện đến tháng 4/2020, bệnh nhân nhập viện 47 lần và được truyền 56 đơn vị KHC hòa hợp KN nhóm máu, kết quả PƯHH giữa huyết thanh BN với 56 đơn vị KHC của người cho đều âm tính ở 3 điều kiện (22°C, 37°C và AHG), lượng huyết sắc tố của BN được cải thiện đáng kể sau truyền máu và BN không có PU truyền máu ở tất cả 56 lần truyền. Bệnh nhân cũng không xuất hiện KTBT sau gần 6 năm theo dõi (bảng 3.30).

Ca bệnh số 2 là một bệnh nhi beta thalassemia, điều trị lần đầu tiên tại Viện HHTMTW tháng 4/2012. BN không có tiền sử truyền máu trước đó và được xác định KN của 6 hệ nhóm máu ngoài hệ ABO. Kết quả cho thấy trên bề mặt hồng cầu của BN có 8/17 KN âm tính: c-, E-, Le<sup>a</sup>-, Jk<sup>a</sup>-, N-, S-, Mi<sup>a</sup>-, Fy<sup>b</sup>- (bảng 3.31). Với số lượng KN âm tính ít hơn BN số 1 thì xác suất tìm được đơn vị máu hòa hợp hoàn toàn với BN là 0,02. Tức là cứ 50 đơn vị máu ngẫu nhiên thì sẽ chọn được 01 đơn vị hòa hợp hoàn toàn với BN. Số lượng NHM hòa hợp hoàn toàn 17/17 KN tìm được trong ngân hàng NHM dự bị cũng nhiều hơn BN số 1 là 23 người hiến máu. Với số lượng người hiến máu hoàn toàn hòa hợp nhiều hơn thì cơ hội BN được truyền những đơn vị máu HHKNHC cũng sẽ cao hơn. Trong suốt 99 lần nhập viện từ tháng 4/2012 đến

4/2020, bệnh nhân đã được truyền 142 đơn vị máu HHKNHC từ 23 người hiến máu trên. Kết quả PU giữa huyết thanh BN với 142 đơn vị máu của NHM đều cho kết quả âm tính, lượng huyết sắc tố của BN sau truyền máu đạt mục tiêu điều trị. Bệnh nhân không gặp bất cứ PU truyền máu nào cũng như không xuất hiện bất cứ KTBT nào sau 8 năm theo dõi (bảng 3.32).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả A.Belsito và cộng sự (2019), những BN được truyền máu hòa hợp hệ ABO, Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k) và 8 kháng nguyên hồng cầu khác bao gồm Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>) MNS (M, N, S, s) thì sau 2 năm theo dõi không có BN nào sinh KTBT [71]. Từ kết quả trên cho thấy việc truyền máu HHKNHC rất hiệu quả ở BN thalassemia, với thời gian điều trị truyền máu kéo dài và phải truyền máu rất nhiều lần nhưng BN không sinh KTBT cũng như không gặp PU truyền máu. Chính vì vậy, việc xác định các KN nhóm máu hồng cầu và truyền máu HHKNHC nên được thực hiện từ những lần truyền máu đầu tiên nhằm 2 mục đích: 1. Xác định chính xác KN nhóm máu của BN vì lúc này HC của BN chưa lẫn với quần thể hồng cầu của NHM truyền vào; 2. Hạn chế sinh KTBT, mang lại hiệu quả điều trị cho người bệnh. Từ kết quả của ca bệnh số 1 và 2 cũng cho thấy sự hoạt động hiệu quả của ngân hàng máu dự bị tại Viện HHTMTW trong bối cảnh Trung tâm máu chưa triển khai xét nghiệm xác định các KN ngoài hệ ABO, Rh(D) một cách thường quy cho NHM.

#### 4.3.2.2.2. Ca bệnh số 3

Ca bệnh số 3 là một bệnh nhi nam, sinh năm 2013, nhập viện điều trị lần đầu tiên vào tháng 8/2015 tại Viện HHTMTW, bệnh nhân được chẩn đoán là beta thalassemia. Bệnh nhân cũng không có tiền sử truyền máu trước đó và có chỉ định truyền KHC hòa hợp kháng nguyên hồng cầu. Kết quả xác định một số kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO của BN cho thấy: Bệnh nhân

có 9/17 kháng nguyên âm là C-, e-, Le<sup>a</sup>-, Jk<sup>b</sup>-, M-, S-, Mi<sup>a</sup>-, Fy<sup>b</sup>- và P<sub>1</sub>- (bảng 3.33). Đây là kiểu hình ít gặp ở BN thalassemia cũng như NHM, chính vì vậy xác suất để tìm được đơn vị máu hoàn toàn hòa hợp với BN là rất thấp, chỉ có 0,005. Tức là phải chọn ngẫu nhiên 200 đơn vị máu mới tìm được 1 đơn vị hoàn toàn phù hợp với BN. Đây là việc rất khó thực hiện vì tốn thời gian, công sức và chi phí cao.

Tìm kiếm trong ngân hàng NHM dự bị chúng tôi cũng thấy chỉ có 6 người hiến máu có KN hoàn toàn phù hợp với BN. Với số lượng NHM hòa hợp ít như vậy gây khó khăn cho chúng tôi trong việc tìm kiếm những đơn vị máu hòa hợp để truyền cho BN trong những lần vào viện tiếp theo.

Từ tháng 8/2015 đến tháng 4/2020, bệnh nhân đã nhập viện điều trị 42 lần với tổng số 45 đơn vị máu đã truyền, trung bình mỗi lần nhập viện BN truyền 1 đơn vị máu. Trong tổng số 45 đơn vị máu đã truyền, có 2 đơn vị máu chỉ hòa hợp 16/17 kháng nguyên do chúng tôi không thể huy động được 6 người hiến máu trên đến hiến máu cho BN (bảng 3.34). Chúng tôi đã lựa chọn NHM khác mà hòa hợp các KN nhóm máu ngoài hệ ABO với BN theo thứ tự ưu tiên D > E > Mi<sup>a</sup> > c > Fy<sup>a</sup> > C > Jk<sup>a</sup> > P<sub>1</sub> > M > e > Le<sup>a</sup> > Le<sup>b</sup> > S > s > N > Fy<sup>b</sup> > Jk<sup>b</sup> [20], [37], [38], [39], [81], cụ thể như sau:

Tháng 01/2017, chúng tôi đã huy động 1 người hiến máu hòa hợp 16/17 kháng nguyên ngoài hệ ABO nhưng không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>b</sup> đến hiến máu cho BN. Đơn vị máu này được truyền cho BN vào ngày 18/01/2017.

Tháng 06/2017, để tránh việc tiếp tục đưa KN không phù hợp là Jk<sup>b</sup> vào cơ thể BN dẫn đến BN có thể sinh KT chống Jk<sup>b</sup>, chúng tôi cũng đã huy động 1 người hiến máu hòa hợp 16/17 kháng nguyên ngoài hệ ABO nhưng không hòa hợp kháng nguyên Fy<sup>b</sup> đến hiến máu cho BN. Đơn vị máu này được truyền cho BN vào ngày 02/6/2017.

Cả 45 đơn vị KHC đều cho kết quả PUHH âm tính với huyết thanh BN. Bệnh nhân không gặp PU truyền máu ở bất kỳ lần truyền máu nào. Bệnh nhân cũng không sinh KTBT mặc dù được truyền 1 đơn vị KHC không hòa hợp kháng nguyên Jk<sup>b</sup> với thời gian theo dõi là 39 tháng và 1 đơn vị KHC không hòa hợp kháng nguyên Fy<sup>b</sup> với thời gian theo dõi là 34 tháng (bảng 3.34).

Như vậy, trong trường hợp không tìm được người NHM phù hợp hoàn toàn với người bệnh, để tránh sự chậm trễ trong truyền máu có thể ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân, có thể lựa chọn đơn vị máu hòa hợp theo các kháng nguyên ưu tiên. Bên cạnh đó, cần mở rộng số lượng NHM trong ngân hàng NHM dự bị để có thể cung cấp kịp thời và đáp ứng đủ nhu cầu truyền máu HHKNHC cho BN thalassemia.

## KẾT LUẬN

Qua các kết quả nghiên cứu, bàn luận trên, chúng tôi rút ra kết luận sau:

### ***1. Tỷ lệ kháng nguyên hồng cầu của hệ nhóm máu ABO, Rh, Lewis, Kell, Kidd, MNS, Lutheran, Duffy, PIPK ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương***

- Hệ ABO: Nhóm A: 11,3%, nhóm B: 30,7%, nhóm O: 53,8%, nhóm AB: 4,2%;
- Hệ Rh: Tỷ lệ 5 kháng nguyên D, C, c, E, e lần lượt là 100%, 95,8%, 36,7%, 29,6% và 97,1%;
- Hệ Lewis: Tỷ lệ kháng nguyên Le<sup>a</sup>: 40%, Le<sup>b</sup>: 49,2%;
- Hệ Kell: Tỷ lệ kháng nguyên K: 0%, k: 100%;
- Hệ Kidd: Tỷ lệ kháng nguyên Jk<sup>a</sup>: 68,3%, Jk<sup>b</sup>: 90,4%;
- Hệ MNS: Tỷ lệ kháng nguyên M, N, S, s, Mi<sup>a</sup> lần lượt là 91,3%, 75,8%, 10,8%, 100% và 37,5%;
- Hệ Lutheran: Tỷ lệ kháng nguyên Lu<sup>a</sup>: 0%, Lu<sup>b</sup>: 100%;
- Hệ Duffy: Tỷ lệ kháng nguyên Fy<sup>a</sup>: 100%, Fy<sup>b</sup>: 14,2%;
- Hệ PIPK: Tỷ lệ kháng nguyên P<sub>1</sub>: 40,4%.

### ***2. Truyền máu hòa hợp 17 kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO bước đầu đã mang lại hiệu quả điều trị và an toàn cho bệnh nhân thalassemia***

- Đã lựa chọn được 4.055 đơn vị KHC hòa hợp KN nhóm máu để truyền cho 142 BN thalassemia, đáp ứng được 95,5% so với dự trù của lâm sàng (3.901 đơn vị hòa hợp 17/17 kháng nguyên, 97 đơn vị hòa hợp 16/17 kháng nguyên, 57 đơn vị hòa hợp 15/17 kháng nguyên);
- Kết quả PUHH giữa huyết thanh của BN với 4.055 đơn vị KHC ở điều kiện 22°C, 37°C và AHG đều cho kết quả âm tính (100%);



- Lượng huyết sắc tố của BN được cải thiện đáng kể sau truyền máu: Huyết sắc tố trước truyền máu: 70,1 g/l, huyết sắc tố sau truyền máu: 102,2 g/l;
- Cả 142 bệnh nhân với 4.055 lượt truyền đều không gặp phản ứng truyền máu;
- Không có BN nào sinh KTBT sau 21,3 tháng theo dõi;

## **KIẾN NGHỊ**

1. Cần mở rộng thêm việc truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu cho các đối tượng bệnh nhân phải điều trị chính bằng phương pháp truyền máu để đảm bảo an toàn truyền máu về mặt miễn dịch và nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.
2. Trong trường hợp không tìm được người hiến máu phù hợp hoàn toàn với bệnh nhân, để tránh sự chậm trễ trong truyền máu có thể ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân, có thể lựa chọn đơn vị máu hòa hợp theo kháng nguyên ưu tiên.

## CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Nguyễn Thị Thu Hà, Bạch Quốc Khánh (2018). Nghiên cứu truyền máu hòa hợp cho bệnh nhân thalassemia có nhóm máu hiếm: Một số ca bệnh. *Y học Việt Nam*, **467**, 525 – 533.
2. Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà (2020), Nghiên cứu tỷ lệ kháng nguyên và kiểu hình của một số nhóm máu hồng cầu ngoài hệ ABO ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, *Y học Việt Nam*, **496**, trang 199-207.
3. Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Quang Tùng (2020), Kết quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, *Y học Việt Nam*, **496**, trang 100-107.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cappellini MD, Cohen A, Eleftherion A (2007 ). *Guidelines for the clinical management of thalassemia 2<sup>nd</sup> edition*, Thalassemia International Federation.
2. Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà, Dương Thị Châm và cộng sự (2019). Khảo sát tình hình mang gen thalassemia và bệnh huyết sắc tố ở một số dân tộc ít người ở miền núi phía Bắc Việt Nam. *Y học Việt Nam*, **477**, 241-250.
3. Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Bạch Quốc Khánh và cộng sự (2019). Khảo sát nguy cơ di truyền gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở 6 dân tộc sống tại một số tỉnh miền Bắc. *Y học Việt Nam*, **477**, 232-240.
4. Phạm Quang Vinh (2006). Bệnh Huyết sắc tố. *Bài giảng Huyết học – Truyền máu sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, 190-197.
5. Bùi Thị Mai An, Vũ Đức Bình (2012). Truyền máu hòa hợp nhóm máu – một giải pháp hữu hiệu để đảm bảo an toàn truyền máu. *Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, **4**, 140 – 146.
6. Daniel R. Ambruso, Michele LaSalle – Williams, Laura Cole Tuan Le, et al. (2007). Extended matching of red cell antigens for patients with sickle cell anemia decrease the rate of alloimmunization. *Blood*, **42(6)**, 684-690.
7. Ameen R, Al Shemmari S, Al-Bashir A (2009). Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion*, **49**, 1649-1654.
8. Bùi Thị Mai An, Vũ Thị Tú Anh (2012). Nghiên cứu kết quả sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện

- Huyết học - Truyền máu Trung ương (2009 - 2011). *Y học Việt Nam*, **396**, 484-488.
9. Nguyễn Thị Thu Hà, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự. (2014). Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia có truyền máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2011 - 2013. *Y học Việt Nam*, **423**, 748-753.
  10. Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Vũ Đức Bình và cộng sự. (2015). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu TW (2013 - 2015). *Y học Việt Nam*, **434**, 70-75.
  11. Đỗ Trung Phần (2012). Kháng nguyên của máu. *Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, 124-171.
  12. Phạm Quang Vinh (2006). Hệ nhóm máu ABO, Rh, các hệ khác và an toàn truyền máu. *Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học*, NXB Y học, 280 - 297.
  13. Mark E. Brecher (2005). ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens. *AABB Technical Manual 15<sup>th</sup> edition*, 289 – 313.
  14. E.A Scharberg, S.Rothenberger - Murb, N.Komurcu A.Sturtzel, et al. (2021). The art of designing red cell panels and screens. *Vox Sang*, **116 (Suppl.1):5-118**, 6-7.
  15. Garratty G (2012). What is a clinically significant antibody. *ISBT Science Series*, 54-57.
  16. G. Meny (2015). Determining the clinical significance of alloantibodies. *ISBT Science Series*, **10**, 39-43.

17. Mark E. Brecher, et al (2005). Initial Detection and Identification of Alloantibodies to Red Cell Antigens. *AABB Technical Manual 15<sup>th</sup> edition*, 423-452.
18. Marion E Reid, Narla Mohandas (2004). Red blood cell blood group antigens: structure and function. *Seminars in Hematology*, **41**, 93-117.
19. Bùi Thị Mai An (2010). Đặc điểm một số hệ nhóm máu hồng cầu và mối liên quan với bệnh lý. *Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, **3**, 102-116.
20. Mark E. Brecher (2005). Other Blood Groups. *AABB Technical Manual 15<sup>th</sup>*, 335-360.
21. M.R.Combs (2009). Lewis blood group system review. *Immunohematology*, **25**, 112-118.
22. Smart Armstrong (2008). Blood group systems. *ISBT Science Series*, 68-92.
23. Trần Ngọc Quế (2013). Nghiên cứu xây dựng ngân hàng máu hiếm tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Luận án tiến sĩ y học, *Trường Đại học Y Hà Nội*.
24. Nguyễn Thị Thanh Mai (2005). Nghiên cứu các kháng thể bất thường kháng hồng cầu ở một số đối tượng tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Luận án tiến sĩ sinh học, *Đại học Quốc gia Hà Nội*.
25. Bùi Thị Mai An, Nguyễn Anh Trí, Trần Ngọc Quế (2012). Nghiên cứu kháng nguyên, kiểu hình của hệ nhóm máu Kell, Duffy và MNS ở người hiến máu tình nguyện để xây dựng ngân hàng máu hiếm. *Y học Việt Nam*, **396**, 464-469.
26. Bùi Thị Mai An, Nguyễn Anh Trí, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự. (2010). Nghiên cứu kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO của người hiến máu để xây dựng panel hồng cầu, ngân hàng người hiến máu có

- nhóm máu hiếm tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Y học Việt Nam*, **373**, 404-413.
27. Daniels G, Bromilow I (2010). *Essential Guide to Blood Groups 2<sup>nd</sup> edition*, Blackwell Publishing Ltd.
  28. Denise M. Harmening (1999). *Modern blood banking and transfusion practice 4<sup>th</sup> edition*, F.A. Davis Company.
  29. Asa Hellberg (2007). Studies on the Genetic Basis of Pk, P and P1 Blood Group Antigen Expression, Doctoral thesis, *Lund University, Sweden*.
  30. Phạm Quang Vinh (2013). Hệ thống nhóm máu và ứng dụng trong truyền máu. *Huyết học – Truyền máu cơ bản*, Nhà xuất bản Y học, 36-51.
  31. Nguyễn Anh Trí, Phạm Mạnh Hùng (2004). Kháng nguyên - kháng thể hồng cầu và hiện tượng bất đồng miễn dịch nhóm máu hệ hồng cầu. *Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, **1**, 166 - 176.
  32. <https://quizlet.com/ie/398099129/red-cell-allo-immunisation-diagram/>
  33. Sylvia T. Singer, Vivian Wu, Robert Mignacca, et al. (2000). Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion - dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood*, **96**, 3369-3373.
  34. Karina Yazdanbakhsh, Russell E. Ware, France Noizat-Pirenne (2012). Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factor and transfusion management. *Blood*, **120**, 528-537.
  35. Henk Schonewille (2008). Red blood cell alloimmunization after blood transfusion, *Leiden University*.

36. Harvey G. Klein MD, David J. Anstee PhD (2014). *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine 12<sup>th</sup> Edition*, Wiley - Blackwell.
37. Giblett ER (1961). A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion*, **14**, 233-238.
38. Christopher A. Tormey, Gary Stack (2009). Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy-related antibodies. *Blood*, **114** (19), 4279-4282.
39. Vũ Đức Bình (2017). Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường bằng bộ panel hồng cầu của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương để đảm bảo truyền máu có hiệu quả, Luận án tiến sĩ y học, *Trường Đại học Y Hà Nội*.
40. Massimo Franchini, Gian Luca Forni, Giuseppe Marano, et al. (2019). Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfus*, **17**(1), 4-15.
41. Trần Thị Thu Hà (1999). Nghiên cứu kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân nhận máu nhiều lần, Luận văn thạc sĩ y học, *Trường Đại học Y Hà Nội*.
42. Nrages Obeidi MSc, Ali Reza Mankhian BS, Gissoo Hatami MD, et al. (2011). Antibody Screening in Patients With Thalassemia Major. *Laboratory Medicine*, **42**, 618-621.
43. Phạm Quang Vinh, Đào Thị Hằng, Nguyễn Thị Hồng (2012). Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh máu có kháng thể bất thường hệ hồng cầu. *Y học Việt Nam*, **396**, 428 - 431.
44. Hoàng Thị Thanh Nga (2014). Nghiên cứu kháng thể bất thường hệ hồng cầu và kết quả bước đầu của truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học -



Truyền máu TW (2013 - 2014), Luận văn thạc sĩ y học, *Trường Đại học Y Hà Nội*.

45. Matthew S. Karafin, Matt Westlake, Ronald G. Hauser, et al. (2018). Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol*, **181(5)**, 672-681.
46. Dibyajyoti S (2017). Transfusion Support and Red Cell Alloimmunisation in Thalassemia Patients. *Haematol Int J*, **2(2):0000123**,
47. Elliott Vichinsky, Lynne Neumayr, Sean Trimble, et al. (2014). Transfusion Complications in Thalassemia Patients: A Report from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Transfusion*, **54(4)**, 972-981.
48. Azza S el-Danasoury, Doaa G Eissa, Reham M Abdo, et al. (2012). Red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent Egyptian patients with thalassemia in a limited donor exposure program. *Transfusion*, **52(1)**, 43-47.
49. Abdelrazik AM, Elshafie SM, El Said MN, et al. (2016). Study of red blood cell alloimmunization risk factors in multiply transfused thalassemia patients: role in improving thalassemia transfusion practice in Fayoum, Egypt. *Transfusion*, **56(9)**, 2303-2307.
50. Joep W R Sins, Bart J Biemond, Sil M van den Bersselaar, et al. (2016). Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*, **91(8)**, 763-769.
51. Arwa Z Al-Riyami, Shahina Daar (2019). Red cell alloimmunization in transfusion-dependent and transfusion-independent beta thalassemia: A

- review from the Eastern Mediterranean Region (EMRO). *Transfus Apher Sci*, **58(6)**, 102678.
52. Erwin Strobel (2008). Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother*, **35(5)**, 346-353.
  53. Paul D. Mintz (2011). Management of Transfusion reaction. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*, AABB press, 757-784.
  54. Davenport RD, Burdick M, Moore SA (1993). Cytokine production in IgG-mediated red cell incompatibility. *Transfusion*, **33**, 19-24.
  55. Deepti Sachan, Rajeswari Jayakumar, Mohamed Rela Joy Varghese (2015). An acute hemolytic transfusion reaction due to the “anti-c” rhesus antibody: A case report emphasizing the role of transfusion medicine. *Asian J Transfus Sci*, **9(2)**, 213-215.
  56. Maria Antonietta Villa, Marilyn Moulds, Elena Beatrice Coluccio (2007). An acute haemolytic transfusion reaction due to anti-Jk<sup>a</sup>. *Blood Transfus*, **5(2)**, 102-106.
  57. Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Thu Hà (2010). Cập nhật chẩn đoán và điều trị thalassemia. *Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, 3, 203-212.
  58. Sir David J. Weatherall (2010). *The Thalassemia: Disorders of Globin Synthesis*, McGraw Hill Medical.
  59. Nguyễn Công Khanh (2004). Thalassemia. *Huyết học lâm sàng Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 132-146.
  60. Caterina Borgna-Pignatti, Renzo Galanello (2013). Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. *Wintrobe's 13<sup>th</sup> edition*, 1990 - 2119.

61. Viprakasit V (2013). Alpha thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. *Hematology Education programme: the education programme for annual congress of the European Hematology Association*, **7**, 11-19.
62. Cappellini MD, Cohen A, Porter J (2014). *Guidelines for management of transfusion dependent thalassemia (TDT) 3<sup>rd</sup> edition*, Thalassaemia International Federation.
63. Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Thu Hà, Bạch Quốc Khánh và cộng sự (2013). *Bệnh tan máu bẩm sinh*, Nhà xuất bản Y học.
64. Salwa Hindawi, Maha Badawi, Refaat Elfayoumi, et al. (2020). The value of transfusion of phenotyped blood units for thalassemia and sickle cell anemia patients at an academic center. *Transfusion*, **60**, 15-21.
65. Alexis A. Thompson, Melody J . Cunningham, Sylvia T. Singer, et al. (2011). Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassemia. *British Journal of Haematology*, **153**, 121-128.
66. Amornrat V Romphruk, Piyapong Simtong, Chalawan Butryojantho, et al. (2019). The prevalence, alloimmunization risk factors, antigenic exposure, and evaluation of antigen-matched red blood cells for thalassemia transfusions: a 10-year experience at a tertiary care hospital. *Transfusion*, **59(1)**, 177-184.
67. Kang-His Wu Yu-Hua Chao, Mu-Chin Shih, Ching-Tien Peng, Ci-Wen Chang (2013). Red blood cell alloimmunisation among Chinese patients with  $\beta$  thalassemia major in Taiwan. *Blood Transfusion*, **11(1)**, 71-74.

68. CK Cheng, CK Lee, CK Lin (2012). Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. *Transfusion*, **52(10)**, 2220-2224.
69. Spanos, Karageorga (1990). Red cell alloimmunization in patients with thalassemia. *Vox Sang*, **58(1)**, 50-55.
70. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, et al. (1994). Antigen matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion*, **34**, 562 - 569.
71. A. Belsito, D. Costa, S. Signoriello, et al. (2019). Clinical outcome of transfusions with extended red blood cell matching in  $\beta$ -thalassemia patients: A single-center experience. *Transfusion and apheresis science*, **58**, 65-71.
72. Cheryl Goss, Patricia Giardina, Diana Degtyaryova, et al. (2014). Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines. *Transfusion*, **54(7)**, 1773-1781.
73. Pierre-Aurele Morin, Robert Skeate, Gwen Clarke (2020). *Phenotype matching and storage age of blood for sickle cell patients: A review and recommendations for transfusion practice*, Canadian Blood Services.
74. Tatjana Makarovska-Bojadzieva, Emilija Velkova, Milenka Blagoevska (2017). The Impact of Extended Typing On Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **5(2)**, 107-111.
75. Bộ Y tế (2013). Thông tư số 26/TT-BYT, *Hướng dẫn hoạt động truyền máu*.

76. Bùi Thị Mai An, Bạch Khánh Hòa, Nguyễn Y Lăng và cộng sự. (1995). Kháng thể bất thường ở người cho máu và nhận máu nhiều lần tại Viện Huyết học Truyền máu. *Y học Việt Nam*, **196**, 35-39.
77. Robert Skeate, Mindy Goldman (2014). *Phenotype matching for sickle cell patients: A review recommendation for transfusion practice*, Published online by the Canadian Haemoglobinopathy Association.
78. Joyce Poole (2012). *The global experience international rare donor panel*, 32<sup>nd</sup> International Congress of the ISBT, International Blood Group Reference Laboratory, Bristol, UK.
79. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2007). Nghiên cứu xây dựng Panel hồng cầu tại Viện HHTMTW nhằm nâng cao chất lượng an toàn truyền máu về mặt miễn dịch, *Đề tài cấp Bộ Y tế*.
80. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2010). Hoàn thiện quy trình sản xuất, bảo quản và cung cấp panel HC cho các cơ sở cung cấp máu trong toàn quốc để nâng cao chất lượng dịch vụ truyền máu, *Dự án cấp Nhà nước*.
81. James C. Zimring, Steven L. Spitalnik (2011). *Alloimmunization to red cell antigens and management of alloimmunized patients 3<sup>rd</sup> Edition*, AABB Press.
82. Phạm Quang Vinh (2012). Thiếu máu: phân loại và điều trị thiếu máu. *Bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, tập 2, 389-397.
83. Đỗ Trung Phần (2006). Một số chỉ số huyết học người Việt Nam bình thường giai đoạn 1995 - 2000. *Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, 380 - 386.
84. Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thủy, Đỗ Thị Hiền và cộng sự. (2020). Đánh giá các phương pháp điều chế khối hồng cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2018 - 2019. *Y học Việt Nam*, **496**, 84-92.

85. Phùng Thị Hồng Hạnh (2009). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và bước đầu nhận xét kết quả điều trị ở bệnh nhân thalassemia người lớn tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, Luận văn thạc sỹ y học, *Đại học Y Hà Nội*.
86. Nguyễn Ngọc Quang, Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Thị Hồng Hạnh và cộng sự (2014). Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và truyền máu của bệnh nhân thalassemia điều trị tại bệnh viện Trung ương Huế. *Y học Việt Nam*, **423**, 295-303.
87. Phùng Nhã Hạnh, Nguyễn Văn Thường, Nguyễn Văn Long và cộng sự. (2016). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, kiểu đột biến và nhận xét hiệu quả truyền máu ở bệnh nhân thalassemia tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn năm 2015. *Y học Việt Nam*, **448**, 119-127.
88. Phạm Quang Vinh, Phùng Thị Hồng Hạnh (2010). Một số đặc điểm các thể bệnh và kết quả truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2009. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **373**, 36-41.
89. Nguyễn Thị Thu Hà, Bạch Quốc Khánh, Lê Xuân Hải và cộng sự. (2015). Xác định tình trạng quá tải sắt trên bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương 2013 - 2014. *Y học Việt Nam*, **434**, 19-27.
90. Vandana Bharadwaj, Maneesh Sulya (2019). Study of ABO blood group distribution in beta thalassemia patients in a tertiary care hospital. *India Journal of applied research*, **9**, 19-21.
91. Zulfiqar Ali Laghari, Tanzeel Rehman Charan, Nimra Baig (2018). Distribution of ABO Blood Groups and Rhesus Factor In  $\beta$ -Thalassemia Patients at Thalassemia Care Center NawabShah, Pakistan. *Sindh University Research Journal*, **50**, 123-128.

92. Bùi Thị Mai An (2006). Những hiểu biết mới về nhóm máu hệ hồng cầu và kỹ thuật sinh học phân tử trong nghiên cứu kháng nguyên nhóm máu hệ hồng cầu. *Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, **2**, 1970-1987.
93. Phạm Thị La, Nguyễn Văn Tư, Nguyễn Kiều Giang và cộng sự. (2012). Xác định tỷ lệ nhóm máu hệ ABO và Rh(D) của người hiến máu tình nguyện tại Thái Nguyên (01/2011-11/2011). *Y học Việt Nam*, **396**, 259-264.
94. Nguyễn Xuân Việt, Từ Minh, Hàn Thị Kim Thoa và cộng sự. (2014). Khảo sát tỷ lệ nhóm máu hệ ABO, Rh(D) ở người hiến máu tình nguyện tại thành phố Cần Thơ từ năm 2010 đến 2012. *Y học Việt Nam*, **423**, 521-527.
95. Nguyễn Kiều Giang, Nguyễn Văn Tư, Bùi Thị Mai An và cộng sự. (2012). Nghiên cứu các kháng nguyên và kiểu hình của hệ nhóm máu Rh ở người hiến máu nhóm O tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Thái Nguyên. *Y học Việt Nam*, **396**, 292-296.
96. Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự. (2016). Nghiên cứu đặc điểm kháng nguyên của một số hệ nhóm máu ở người hiến máu phenotype tại Viện Huyết học - Truyền máu TW. *Y học Việt Nam*, **446**, 202-208.
97. Lâm Trần Hòa Chương, Trương Thị Kim Dung, Phạm Thị Kim Ngân (2018). Khảo sát đặc điểm kháng nguyên một số hệ nhóm máu ở người bệnh tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh. *Y học Việt Nam*, **467**, 185-193.
98. Bùi Thị Mai An, Nguyễn Anh Trí (2014). Nghiên cứu kháng nguyên, kiểu hình của hệ nhóm máu Kell, Rh ở một số đối tượng người hiến

- máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Y học Việt Nam*, **423**, 659-662.
99. Phạm Quang Vinh, Đào Thị Hằng, Nguyễn Thị Hồng (2012). Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh máu có kháng thể bất thường hệ hồng cầu. *Y học Việt Nam*, **396**, 428-431.
100. Bùi Thị Mai An, Vũ Đức Bình, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự. (2016). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2011 - 2015. *Y học Việt Nam*, **446**, 182-189.
101. Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga (2018). Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2016-2017. *Y học Việt Nam*, **467**, 225-233.
102. Vũ Đức Bình, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự (2018). Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2011-2017. *Y học Việt Nam*, **467**, 209-216.
103. Đỗ Mạnh Tuấn, Nguyễn Văn Huyền, Ngô Trọng Công và cộng sự. (2018). Nghiên cứu tình hình xuất hiện kháng thể bất thường ở bệnh nhân truyền máu nhiều lần tại Khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2015 đến năm 2016. *Y học Việt Nam*, **467**, 144-150.
104. Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga, Nguyễn Hà Thanh và cộng sự. (2016). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2011 - 2015. *Y học Việt Nam*, **446**, 190-195.



105. Vũ Đức Bình, Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An và cộng sự. (2016). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân rối loạn sinh tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2011-2015. *Y học Việt Nam*, **446**, 196-201.
106. Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Vũ Đức Bình và cộng sự. (2016). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu TW (2011-2016). *Y học Việt Nam*, **448**, 153-161.
107. Vũ Đức Bình, Bùi Thị Mai An, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự. (2015). Nghiên cứu truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu cho bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2013 - 2015). *Y học Việt Nam*, **434**, 127-133.
108. Hoàng Thị Thanh Nga, Vũ Đức Bình, Bùi Thị Mai An và cộng sự. (2014). Nghiên cứu kết quả sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2009-2014). *Y học Việt Nam*, **423**, 671-676.
109. Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An, Bạch Quốc Khánh và cộng sự. (2018). Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2016 - 2017. *Y học Việt Nam*, **467**, 500-508.
110. Bùi Thị Mai An, Trần Ngọc Quế (2014). Nghiên cứu kháng nguyên, kiểu hình của hệ nhóm máu Duffy, MNS, P1PK ở một số đối tượng người hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Y học Việt Nam*, **423**, 663-666.
111. Connie M Westhoff, Marek Simm, Carl Myers, et al. (2012). Donor Availability for Extended Phenotype Matching for Transfusion in Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Blood*, **120(21)**, 2287.

112. Bùi Thị Mai An, Nguyễn Thị Minh Thiện, Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự. (2016). Nghiên cứu kết quả phản ứng hòa hợp và sàng lọc kháng thể bất thường ở bệnh nhân được truyền khối hồng cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2014-2015. *Y học Việt Nam*, **446**, 209-218.
113. Vũ Đức Bình, Hoàng Thị Thanh Nga, Bùi Thị Mai An và cộng sự. (2016). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân rối loạn sinh tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2011 - 2015. *Y học Việt Nam*, **446**, 196-201.
114. Castro, Sandier, Houston-Yu (2002). Predicting the effect of transfusing only phenotype matched RBCs to patients with sickle cell disease: Theoretical and practical implications. *Transfusion*, **42**, 684-690.
115. Henk Schonewille, Karin J.M. Prinsen-Zander, Mila Reijnart, et al. (2015). Extended matched intrauterine tranfusion reduce maternal Duffy, Kidd, and S antibody formation. *Transfusion*, **55**, 2912-2919.
116. Mark E. Brecher (2005). Blood Group Genetics. *AABB Technical Manual 15<sup>th</sup>*, 223-242.
117. Bùi Văn Viên, Phạm Thị Thuận (2010). Đánh giá thực trạng truyền máu của bệnh nhân thalassemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y học Việt Nam*, **373**, 469 - 474.
118. Đỗ Thị Thu Giang, Trịnh Thị Huyền, Lưu Duy Đoàn (2015). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu nhận xét kết quả điều trị ở bệnh nhân thalassemia điều trị tại khoa Nhi bệnh viện đa khoa tỉnh Tuyên Quang. *Y học Việt Nam*, **434**, 134-142.
119. Michele Lasalle-Williams, Rachelle Nuss, Tuan Le, et al. (2011). Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell

- disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion*, **51(8)**, 1732-1739.
120. E P Vichinsky, N L Luban, E Wright, et al. (2001). Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion*, **41(9)**, 1086-1092.
  121. Nguyễn Thế Tùng, Trần Tiến Thịnh, Nguyễn Kiều Giang (2012). Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia truyền máu nhiều lần tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên năm 2011. *Y học Việt Nam*, **369**, 365-369.
  122. Wang LY, Liang DC, Liu HC, et al. (2006). Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *Transfusion Medicine*, **16**, 200-203.
  123. Saied DA, Kaddah AM, Badr Eldin RM, et al. (2011). Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent Egyptian thalassemia patients. *J Pediatr Hematol Oncol*, **33(6)**, 409-414.
  124. Suteenee Jansuwan, Orathai Tangvarasittichai, Surapon Tangvarasittichai (2015). Alloimmunization to Red Cells and the Association of Alloantibodies Formation with Splenectomy Among Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Major/HbE Patients. *Indian J Clin Biochem*, **30(2)**, 198-203.
  125. Kambiz Davari, Mohammad Soleiman Soltanpour (2016). Study of alloimmunization and autoimmunization in Iranian  $\beta$ -thalassemia major patients. *Asian J Transfus Sci*, **10(1)**, 88-92.
  126. Henk Schonewille, Aine Honohan, Leo M.G. van der Watering, et al. (2015). Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended

- matched red blood cell transfusions: a randomized trial (MATCH study). *Transfusion*, **00**, 1-10.
127. Tatjana Makarovska-Bojadzieva, Emilija Velkova, Milenka Blagoevska (2017). The Impact of Extended Typing On Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients. *Maced J Med Sci*, **5(2)**, 107-111.
  128. Sally A Campbell-Lee, Kristina Gvozdjan, K Mia Choi, et al. (2018). Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods. *Transfusion*, **58(7)**, 1588-1596.
  129. Raj Nath Makroo, Soma Agrawal, Mohit Chowdhry (2017). Rh and Kell Phenotype Matched Blood Versus Randomly Selected and Conventionally Cross Matched Blood on Incidence of Alloimmunization. *Indian J Hematol Blood Transfus*, **33(2)**, 264-270.
  130. Mukta Pujani, Sangeeta Pahuja, Bhavna Dhingra, et al. (2014). Alloimmunisation in thalassaemics: a comparison between recipients of usual matched and partial better matched blood. An evaluation at a tertiary care centre in India. *Blood Transfus*, **12(Suppl 1)**, 100-104.
  131. Mark E. Brecher (2005). Pretransfusion Testing. *AABB Technical Manual*, 15<sup>th</sup> edition, 407-420.