

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

BỘ Y TẾ

-----*

NGUYỄN VĂN GIÁP

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ LÂM SÀNG, ĐA
HÌNH GEN MTHFR VÀ KẾT QUẢ CAN THIỆP DỊ TẬT
KHE HỞ MÔI VÀ/HOẶC VÒM MIỆNG Ở TRẺ EM ĐIỀU
TRỊ TẠI BỆNH VIỆN RĂNG HÀM MẶT TRUNG ƯƠNG
HÀ NỘI (2019- 2021)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

BỘ Y TẾ

-----*

NGUYỄN VĂN GIÁP

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ LÂM SÀNG, ĐA
HÌNH GEN MTHFR VÀ KẾT QUẢ CAN THIỆP DỊ TẬT
KHE HỞ MÔI VÀ/HOẶC VÒM MIỆNG Ở TRẺ EM ĐIỀU
TRỊ TẠI BỆNH VIỆN RĂNG HÀM MẶT TRUNG ƯƠNG
HÀ NỘI (2019- 2021)**

Chuyên ngành : Dịch tễ học

Mã số : 9720117

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Ngọc Tuyền

PGS.TS. Nguyễn Thị Trang

HÀ NỘI – 2023

LỜI CẢM ƠN

Với tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, cho phép tôi gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, các giảng viên, đã tận tình giảng dạy và tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án. Đặc biệt tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Lê Ngọc Tuyền và PGS.TS. Nguyễn Thị Trang đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin được chân thành cảm ơn đến Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương, Hà Nội, Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên đã tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình điều tra, nghiên cứu, cung cấp số liệu, tư liệu và nhiệt tình đóng góp ý kiến cho tôi trong quá trình nghiên cứu, hoàn thành luận án.

Cảm ơn các bạn đồng nghiệp, bạn bè, gia đình đã động viên, khích lệ và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu khoa học. Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận án không tránh khỏi những thiếu sót nên rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2023

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Văn Giáp

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Lê Ngọc Tuyển và PGS.TS. Nguyễn Thị Trang. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kì công trình nào khác

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

Nguyễn cứu sinh

Nguyễn Văn Giáp

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật
CLP	Clefts lip and palate	Khe hở môi và vòm miệng
CLO	Clefts lip only	Khe hở môi đơn thuần
CPO	Clefts palate only	Khe hở vòm miệng đơn thuần
CSHQ		Chỉ số hiệu quả
DNA	Deoxyribonucleic acid	
KHM		Khe hở môi
KHVM		Khe hở vòm miệng
KHMVM		Khe hở môi và/hoặc vòm miệng
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase	
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi trùng hợp
SNP	Single nucleotide polymorphisms	Đa hình đơn nucleotide
NST		Nhiễm sắc thể
HQĐT		Hiệu quả điều trị

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN.....	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT.....	iii
MỤC LỤC.....	iv
DANH MỤC BẢNG	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 - TỔNG QUAN	3
1.1. Khái niệm, nguyên nhân, cơ chế và phân loại khe hở môi và vòm miệng	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Nguyên nhân	4
1.1.3. Phôi thai học quá trình hình thành môi và/hoặc vòm miệng.....	4
1.1.4. Cơ chế hình thành khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	4
1.1.5. Phân loại khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	6
1.2. Dịch tễ học của khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	8
1.2.1. Phân bố tỷ lệ trẻ mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng	8
1.2.2. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng	12
1.3. Đặc điểm lâm sàng	16
1.3.1. Triệu chứng thực thể.....	16
1.3.2. Triệu chứng cơ năng.....	16
1.4. Đa hình gen và khe hở môi và/hoặc vòm miệng	17
1.4.1. Một số đa hình gen liên quan đến KHM, KHVM	17
1.4.2. Một số kỹ thuật sinh học phân tử phát hiện đa hình gen.....	21
1.4.3. Các phương pháp lai	25
1.5. Điều trị khe hở môi và/hoặc vòm miệng	27
1.5.1. Tổng quan về điều trị toàn diện khe hở môi và/hoặc vòm miệng	27

1.5.2. Kế hoạch chăm sóc và điều trị toàn diện.....	27
1.5.3. Điều trị khe hở môi.....	28
1.5.4. Điều trị khe hở vòm miệng.....	28
1.5.5. Trợ giúp và lời khuyên cho ăn.....	29
1.5.6. Điều trị các vấn đề về thính giác.....	30
1.5.7. Chăm sóc nha khoa.....	31
1.5.8. Liệu pháp nói và ngôn ngữ.....	32
1.5.9. Liệu pháp tâm lý.....	33
1.6. Biện pháp phục hồi chức năng sau phẫu thuật.....	34
1.7. Dự phòng.....	34
1.7.1. Yếu tố di truyền, chẩn đoán phát hiện sớm.....	35
1.7.2. Sử dụng vitamin trong quá trình mang thai.....	36
1.7.3. Không sử dụng các chất kích thích hoặc tiếp xúc với hóa chất độc hại trong giai đoạn mang thai.....	37
1.7.4. Chuẩn bị sức khỏe tốt và không tự ý sử dụng thuốc.....	37
Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1.....	38
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	38
2.1.3. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 3.....	39
2.2. Thời gian nghiên cứu.....	39
2.3. Địa điểm nghiên cứu.....	39
2.4 Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.4.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1.....	39
2.4.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2.....	45
2.4.3. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3.....	47
2.5. Thu thập số liệu.....	50

2.5.1. Thu thập và xử lý mẫu máu của mục tiêu 2.....	50
2.5.1.1 Tách chiết DNA theo kit DNA-express.....	51
2.5.1.2. Kiểm tra chất lượng DNA bằng phương pháp đo mật độ quang.....	51
2.5.2. Phương tiện, vật liệu nghiên cứu.....	52
2.6. Phương pháp nhập và phân tích số liệu.....	55
2.7. Biện pháp không ché sai số.....	56
2.8. Các thuật ngữ sử dụng trong nghiên cứu.....	56
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	58
Chương 3 - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng	60
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ.....	60
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và những vấn đề mà trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng gặp phải	63
3.2. Đặc điểm của cha mẹ có con bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng	69
3.2.1. Đặc điểm chung.....	69
3.2.2. Kiến thức của cha mẹ về khe hở môi và/hoặc vòm miệng và cảm nhận về thái độ của những người xung quanh	70
3.3. Phân tích kiểu gen của trẻ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng	74
3.3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu.....	74
3.3.2. Phân bố mức độ khe hở (hình thái)	75
3.3.3. Sự liên quan giữa hình thái KHMVM và giới tính của trẻ.....	76
3.3.4. Kết quả phân tích kiểu gen	80
3.3.5. Mối quan hệ giữa kiểu gen và kiểu hình	83
3.4. Đánh giá kết quả sau phẫu thuật của trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng	84
3.4.1. Đánh giá biến chứng sau mổ.....	84
3.4.2. Đánh giá phục hồi chức năng sau mổ KHMVM	86

3.4.3. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau mổ và phục hồi chức năng	90
Chương 4 - BÀN LUẬN	94
4.1. Đặc điểm chung của trẻ và cha mẹ có con mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng	94
4.2. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng	100
4.3. Kết quả phân tích kiểu gen	111
4.4. Đánh giá kết quả sau phẫu thuật	117
KẾT LUẬN.....	122
KHUYẾN NGHỊ.....	124
TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI.....	125
TÍNH THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI	127
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	119
PHỤ LỤC.....	135

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Nghiên cứu phân tích toàn bộ gen với nghiên cứu dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	36
Bảng 2.1. Các chỉ số, biến số và phương pháp thu thập	41
Bảng 2.2. Các chỉ số, biến số và phương pháp thu thập	49
Bảng 2.3. Thành phần trong một mẫu phản ứng Realtime PCR.....	54
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của trẻ (n=196).....	60
Bảng 3.2. Hình thái dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng theo giới (n=196)	61
Bảng 3.3. Thói quen sinh hoạt của gia đình trẻ bị KHMVM.....	62
Bảng 3.4. Tình trạng của mẹ trong quá trình mang thai (n=196).....	63
Bảng 3.5. Chăm sóc trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng	65
Bảng 3.6. Các biện pháp phòng bệnh cho trẻ mà cha mẹ đã thực hiện.....	66
Bảng 3.7. Các biện pháp giúp phòng ngừa các vấn đề răng miệng cho trẻ....	67
Bảng 3.8. Một số yếu tố liên quan đến hình thái khe hở môi và/hoặc vòm miệng của trẻ.....	68
Bảng 3.9. Tuổi của cha mẹ khi mẹ mang thai (n=196).....	69
Bảng 3.10. Trình độ học vấn của cha mẹ trẻ (n=196)	69
Bảng 3.11. Nghề nghiệp và thu nhập bình quân của cha mẹ trẻ (n=196).....	70
Bảng 3.12. Kiến thức của cha mẹ về nguyên nhân gây khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	71
Bảng 3.13. Hiểu biết của cha mẹ về điều kiện phẫu thuật cho trẻ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng (n=196)	72
Bảng 3.14. Thông tin chăm sóc trẻ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng (n=196)	73
Bảng 3.15. Cảm nhận của cha mẹ và người thân trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	73
Bảng 3.16. Liên quan giữa hình thái KHMVM và giới tính (n=25)	76
Bảng 3.17. Liên quan của gen đa hình C677T với hình thái dị tật.....	77

Bảng 3.18. Liên quan gen đa hình C677T với giới tính	77
Bảng 3.19. Liên quan của gen đa hình C677T với mức độ bệnh.....	78
Bảng 3.20. Liên quan của gen đa hình A1298C với hình thái dị tật	78
Bảng 3.21. Liên quan đột biến A1298C với giới tính	79
Bảng 3.22. Liên quan đột biến A1298C với mức độ bệnh	79
Bảng 3.23. Kết quả tách chiết DNA (n=25).....	80
Bảng 3.24. Tỷ lệ phân bố kiểu gen (n=25).....	82
Bảng 3.25. Sự kết hợp kiểu gen (n=25)	82
Bảng 3.26. Mối quan hệ giữa kiểu gen và kiểu hình (n=25).....	83
Bảng 3.27. Tỷ lệ alen của C677T và A1298C (n=25).....	84
Bảng 3.28. Đánh giá chỉ số hiệu quả sẹo mổ sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng	86
Bảng 3.29. Đánh giá chỉ số hiệu quả khả năng phát âm sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng	87
Bảng 3.30. Đánh giá chỉ số hiệu quả khả năng ăn nhai sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng	88
Bảng 3.31. Đánh giá chỉ số hiệu quả liên quan đến các bệnh nhiễm trùng sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng	89
Bảng 3.32. Đánh giá việc trẻ hòa nhập với cộng đồng sau phẫu thuật.....	89
Bảng 3.33. Phân bố biến chứng sau mổ 1 tuần theo giới tính (n= 196)	90
Bảng 3.34. Phân bố biến chứng sau mổ 1 tuần theo nhóm tuổi (n = 196)	90
Bảng 3.35. Phân bố biến chứng sau mổ 1 tuần theo hình thái khe hở (n=196).....	91
Bảng 3.36. Tình trạng vạt da sau mổ 1 tuần theo giới tính (n = 196)	91
Bảng 3.37. Tình trạng vạt da sau mổ 1 tuần theo nhóm tuổi (n = 196).....	92
Bảng 3.38. Tình trạng vạt da sau mổ 1 tuần theo hình thái khe hở (n = 196).....	92
Bảng 3.39. Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật sau 1 tháng và 6 tháng	93

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	3
Hình 1.2. Phân loại khe hở môi một bên.....	7
Hình 1.3. Phân loại khe hở môi hai bên.....	7
Hình 1.4. Phân loại khe hở vòm miệng theo Veau 1930.....	8
Hình 1.5. Sơ đồ của Kernahan.....	8
Hình 1.6. Nguyên lý kỹ thuật Real-time PCR.....	21
Hình 1.7. Nguyên lý cơ bản của giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).....	24
Hình 1.8. Cấu trúc probe và nguyên tắc thực hiện Molecular beacons.....	25
Hình 1.9. Sơ đồ tóm tắt các bước thực hiện phương pháp DASH.....	26
Hình 2.1. Máy đo quang phổ Nanodrop 2000.....	52
Hình 2.2. Bộ dụng cụ khám răng.....	52
Hình 2.3. Chu trình luân nhiệt của phản ứng Realtime PCR.....	55
Hình 2.4. Minh họa cách xác định kiểu gen theo kết quả Reltime PCR.....	55
Hình 2.5. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	59
Hình 3.1. Phân bố trẻ bị KHMVM theo dân tộc (n=196).....	60
Hình 3.2. Phân bố trẻ bị KHMVM theo vị trí địa lý (n=196).....	61
Hình 3.3. Tiền sử gia đình của trẻ bị KHMVM.....	62
Hình 3.4. Những ảnh hưởng của khe hở môi và/ hoặc vòm miệng đến trẻ....	64
Hình 3.5. Sự khác nhau giữa chăm sóc trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng và trẻ bình thường (n=196).....	64
Hình 3.6. Các bệnh mà trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng thường mắc phải.....	65
Hình 3.7. Thời gian trong thai kỳ cha mẹ cho rằng trẻ có thể mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng.....	71
Hình 3.8. Phân bố giới tính trong nhóm nghiên cứu (n=25).....	74
Hình 3.9. Phân bố độ tuổi của nhóm trẻ nghiên cứu (n=25).....	75
Hình 3.10. Phân bố theo mức độ khe hở của nhóm trẻ nghiên cứu (n=25)....	75

Hình 3.11. Phân bố theo cấu trúc khe hở của nhóm trẻ nghiên cứu (n=25) ...	76
Hình 3.12. Kết quả tách chiết DNA trên máy Nanodrop.....	80
Hình 3.13. Mẫu mang đột biến và ở trạng thái dị hợp tử mẫu R6	81
Hình 3.14. Mẫu không mang đột biến và ở trạng thái đồng hợp tử bình thường mẫu R8	81
Hình 3.15. Mẫu mang đột biến và ở trạng thái đồng hợp tử mẫu R15.....	82
Hình 3.16. Khám đánh giá kết quả sau mổ 1 tuần (n=196)	84
Hình 3.17. Khám đánh giá vạt da sau mổ 1 tuần (n =196)	85
Hình 3.18. Khám đánh giá sẹo mổ sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng.....	85
Hình 3.19. Khám đánh giá khả năng phát âm sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng	86
Hình 3.20. Khám đánh giá khả năng ăn nhai sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng	87
Hình 3.21. Khám đánh giá các bệnh nhiễm trùng sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng.....	88

ĐẶT VẤN ĐỀ

Khe hở môi và/hoặc vòm miệng là những loại dị tật bẩm sinh rất phổ biến vùng hàm mặt. Thống kê trên thế giới cũng như ở Việt Nam tỷ lệ này thay đổi trong khoảng 1/700 - 1/1000, tùy theo vùng địa lý và dân tộc [1], [2], [3], [4]. Theo Tổ chức y tế thế giới (2000), trong khoảng 2 phút sẽ có một trẻ sinh ra trên thế giới bị dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng [5]. Theo Lâm Hoài Phương, ước tính mỗi năm Việt Nam trung bình cứ 500 trẻ mới sinh ra có 1 trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng [6].

Tác động của các yếu tố di truyền đến sự tiến triển của khe hở môi và/hoặc vòm miệng đã được nhấn mạnh trong các nghiên cứu trước đây [7], [8]. Khoảng 20% bệnh nhân có tiền sử gia đình được ghi nhận liên quan chặt chẽ với những bất thường này [9]. Mối liên quan của các bất thường ở cặp song sinh một hợp tử tương hợp được ước tính là khoảng 40-60%, so với chỉ 5% ở các cặp song sinh khác hợp tử [3], [4]. Một trong những yếu tố di truyền có ảnh hưởng nhất đến căn nguyên của khe hở môi và/hoặc vòm miệng là đa hình gen methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Ngoài ra, sự liên kết giữa dihydrofolate và S-adenosyl methionine có thể làm giảm hoạt động của enzyme MTHFR [10]. Vị trí của gen MTHFR mã hóa của enzym MTHFR nằm trên nhiễm sắc thể số 1 tại p36.3 trong bộ gen người. Trình tự DNA bên trong gen này có thể thay đổi về mặt cấu tạo (đa hình). Kể từ năm 2000, hơn 24 biến thể của gen MTHFR đã được báo cáo là có liên quan đến bất thường khe hở môi và/hoặc vòm miệng. Phổ biến nhất là hai đa hình C677T và A1298C [11]. Sự hiện diện đồng thời của hai đa hình này được cho là làm tăng các dấu hiệu và mức độ nghiêm trọng của các bất thường bẩm sinh trong đó có khe hở môi và/hoặc khe hở vòm miệng [9].

Nếu không được điều trị sớm và đúng cách, dị tật này sẽ ảnh hưởng rất lớn đến sự phát triển của trẻ, nó ảnh hưởng đến lòng tự trọng, kỹ năng xã hội

và hành vi của mỗi cá nhân. Trẻ sẽ phải đối diện với khuôn mặt mất tính thẩm mỹ, trẻ không thể che giấu sự khác biệt trên khuôn mặt của mình so với các bạn cùng trang lứa. Bên cạnh đó trẻ còn rất khó phát âm, tổn thương thính giác, lệch lạc về cung răng và rất nhiều bệnh lý kèm theo, ảnh hưởng rất lớn đến quá trình sinh hoạt và lớn lên của trẻ. Ngoài ra còn phải kể đến sự suy sụp về tinh thần của cha mẹ và gia đình. Để điều trị hiệu quả đòi hỏi sự phối hợp chặt của nhiều chuyên ngành, đặc biệt là sự hỗ trợ từ gia đình trẻ. Các nhà khoa học cần giúp cha mẹ có cái nhìn thực tế, hiểu biết sâu rõ, từ đó đưa ra các giải pháp về việc chăm sóc và chuẩn bị tâm lý cho trẻ. Nhiều khảo sát đa hình gen MTHFR (C677T và A1298C) ở trẻ đã bước đầu khảo sát các thông tin di truyền để sàng lọc các dị tật bẩm sinh, xây dựng dữ liệu dịch tễ học về các yếu tố nguy cơ như tiền sử gia đình, tuổi mẹ khi mang thai, nghề nghiệp của cha mẹ...góp phần quan trọng trong sàng lọc và chẩn đoán trước sinh.

Nhận thấy những tính quan trọng đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài:

“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa hình gen MTHFR và kết quả can thiệp dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021)” với 3 mục tiêu

- 1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021).*
- 2. Xác định đa hình gen Enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ở trẻ em dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng.*
- 3. Đánh giá kết quả phẫu thuật và phục hồi chức năng cho trẻ em dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm, nguyên nhân, cơ chế và phân loại khe hở môi và vòm miệng

1.1.1. Khái niệm

Theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention CDC), khe hở môi và/hoặc vòm miệng (KHMVM) là một nhóm các dị tật bẩm sinh bao gồm KHM, KHVM hoặc cả hai. Các dị tật này xảy ra khi môi và miệng của thai nhi không hình thành đúng cách trong thời kỳ mang thai [12]. Trong đó:

- KHM (sứt môi) là dị tật bẩm sinh khi môi trên có một khe hở và có thể kéo dài đến mũi. Các khe hở này có thể ở một bên, hai bên hoặc giữa môi [12].

- KHVM hay hở hàm ếch xảy ra khi các mô của vòm miệng không liên kết hoàn toàn với nhau trong thời gian thai kỳ. KHVM có thể liên quan đến vòm miệng cứng hoặc vòm miệng mềm hoặc cả hai [12].

Hiệp hội khe hở môi & vòm miệng (Cleft Lip & Palate Association - CLPA) định nghĩa KHM và/hoặc KHVM là một bất thường liên quan đến hộp sọ và mặt phổ biến nhất mà trẻ sinh ra có thể mắc phải [13]. Trong đó:

- KHM có thể dao động từ một rãnh nhỏ ở phần màu của môi đến sự tách rời hoàn toàn của môi trên, có thể kéo dài lên trên và vào mũi. Điều này có thể ảnh hưởng đến một bên miệng hoặc cả hai bên [13].

- KHVM là một khoảng trống trên vòm miệng. Khe hở có thể ảnh hưởng đến khẩu cái mềm hoặc khẩu cái cứng hoặc cả hai [13], [14].



Hình 1.1. Trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng [15]

1.1.2. Nguyên nhân

Hiện tại, chưa xác định rõ được nguyên nhân sâu xa gây ra dị tật này. Chia KHMVM thành hai nhóm lớn [3]:

- KHMVM trong hội chứng: Nguyên nhân di truyền, tuổi mẹ...
- KHMVM không trong hội chứng: Đa nguyên nhân như liên quan đến nhiều gen (cao huyết áp, đái tháo đường); liên quan đến yếu tố môi trường (rượu, thuốc lá, thuốc ...); Acid folic; sử dụng vitamin A liều cao; yếu tố vật lý: phóng xạ, tia X; yếu tố hóa học: thuốc trừ sâu, asen, chất độc hại....; yếu tố sinh học: Virus; tâm lý của mẹ...

1.1.3. Phôi thai học quá trình hình thành môi và/hoặc vòm miệng

1.1.3.1. Phôi thai học quá trình hình thành môi và/hoặc vòm miệng tiên phát

Môi phát triển vào đầu tuần thứ tư (ngày 28) của phôi. Ở cực đầu của phôi là nụ mũi trán, bên dưới nụ là miệng nguyên thủy, nụ hàm trên và nụ hàm dưới. Nụ mũi trán sau này sẽ hình thành ba nụ: hai bên là nụ mũi ngoài, ở giữa là nụ mũi trong. Nụ mũi trong được chia đôi bởi rãnh mũi trán. Hiện tượng dính các thành biểu bì của các nụ và sự hàn gắn các nụ với nhau trong quá trình trung bì hoá hình thành nên môi, mũi, vòm miệng tiên phát [4], [6].

1.1.3.2. Phôi thai học quá trình thành vòm miệng thứ phát

Sau lỗ mũi tiên phát, một nụ từ vùng giữa của trần hốc miệng và thành sau của vách ngăn mũi tiên phát sẽ phát triển thành vách ngăn mũi thứ phát [6]. Nụ khẩu cái và nụ chân bướm dính với nhau ở đường giữa theo thứ tự từ trước ra sau, sau đó trung bì hoá để hình thành vòm miệng thứ phát [6].

1.1.4. Cơ chế hình thành khe hở môi và/hoặc vòm miệng

1.1.4.1. Thuyết "Nụ mầm"

Thuyết “Nụ mầm” giải thích quá trình hình thành môi và vòm miệng do các nụ mặt giáp dính với nhau dưới tác động của các yếu tố ngoại lai hoặc nội tại [6], [16].

- Khe hở môi

Vào tuần thứ 3 của bào thai, khi bào thai to 10mm, ở cung mang I vì khối não và tim phát triển nhanh, giữa hai khối đó xuất hiện một chỗ lõm gọi là hốc miệng nguyên thủy. Ở quanh hốc miệng nguyên thủy xuất hiện 5 nụ gọi là những nụ mặt gồm 1 nụ trán ở trên, 2 hàm trên ở hai bên và 2 nụ hàm dưới ở phía dưới. Sau đó nụ trán chia làm hai nụ gọi là nụ mũi phải và nụ mũi trái, mỗi nụ mũi phải và trái lại chia thành hai nụ mũi trong và mũi ngoài cách nhau bởi rãnh khứu [6], [16]. Nếu nụ hàm trên không dính với nụ mũi trong sẽ tạo nên KHM trên. Nếu nụ hàm trên không dính với nụ mũi trong một bên sẽ hình thành KHM một bên [6], [16].

Khe hở vòm miệng

Vào tuần thứ 8 của bào thai, khi bào thai 30mm hình thành vòm miệng thứ phát. Ở thành vòm miệng nguyên thủy chồi ra 5 nụ. KHVM hình thành là do nụ ngang trước và nụ ngang sau bên phải hay bên trái không dính với nhau, có thể một phần hoặc toàn bộ [6], [16].

1.1.4.2. Thuyết tường chìm

Bức tường dựng đứng của tổ chức ngoại bì vào tuần lễ thứ 3 của bào thai bị chọc thủng bởi tổ chức trung bì sẽ hình thành hàm ếch tiên phát. Tổ chức trung bì này có ba nguồn: hai nguồn bên và một nguồn giữa chân vách ngăn dưới, chính nó tạo ra máu hàm trước [4], [6].

- Hai nụ hàm trên không dính với nụ mũi trong sẽ hình thành KHM một bên hoặc KHM khép.

- Nụ hàm trên và nụ hàm dưới không dính với nhau sẽ sinh ra khe hở ngang mặt.

- Nụ hàm trên và nụ mũi ngoài không dính với nhau sẽ sinh ra khe hở mặt chéo.

- Hai nụ hàm dưới không dính với nhau sẽ sinh ra KHM dưới.

- Hai nụ ngang trước (nụ khẩu cái) không gắn với nhau sẽ sinh ra KHVM cứng.

- Hai nụ ngang sau (nụ chân bướm khẩu cái) không gắn với nhau sẽ sinh ra KHVM mềm.

Lưu ý: Có thể có KHM mà không có khe hở cung hàm, nhưng không thể có trường hợp ngược lại; Có thể có KHVM mềm mà không có KHVM cứng, nhưng ngược lại thì không thể.

1.1.5. Phân loại khe hở môi và/hoặc vòm miệng

KHMVM chia thành hai nhóm chính, gồm KHM và KHVM, trong mỗi nhóm được chia thành các phân nhóm nhỏ và các dạng. (*Hình 1.4*).

1.5.1. Khe hở môi

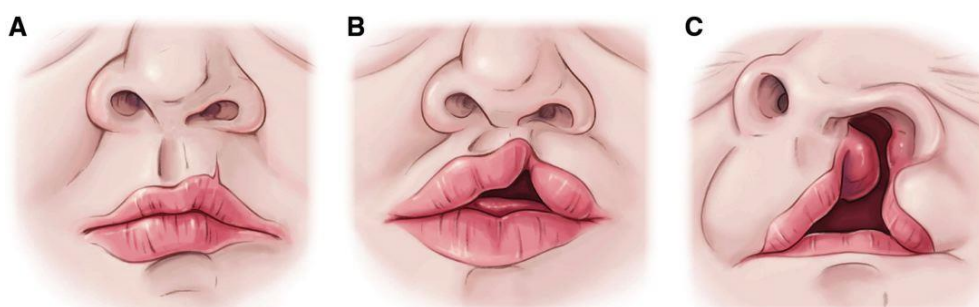
- Khe hở môi một bên

KHM có 3 mức độ [7], [8] (*Hình 1.5*).

- KHM độ I (KHM màng): Có thể kèm biến dạng mũi như nền lỗ mũi giãn rộng nhẹ. Đây là thể nhẹ nhất (*Hình 1.5A*).

- KHM độ II (KHM không toàn bộ): Có thể kèm các biến dạng mũi bên khe hở ở mức độ trung bình: thiếu sản sụn cánh mũi, biến dạng đỉnh, cánh mũi, nền lỗ mũi rộng cùng với cánh mũi bè, trụ mũi vẹo về bên khe hở. Nhân trung lệch về phía bên lành, cung cupidon bị kéo héch lên trên (*Hình 1.5B*).

- KHM độ III (KHM toàn bộ): Cung cupidon bị đứt đoạn, nhân trung nằm hoàn toàn bên môi lành và bị kéo lệch lên trên và sang phía bên lành. Môi bên bệnh teo nhỏ, lép. Cánh mũi bên bệnh bè rộng, chân cánh mũi hạ thấp. Có thể kết hợp KHVM, các biến dạng của cung răng ở các mức độ khác nhau (*Hình 1.5C*).



A: Khe hở môi 1 bên; B: KHM một bên không toàn bộ; C: KHM một bên toàn bộ

Hình 1.2. Phân loại khe hở môi một bên [9]

- Khe hở môi hai bên

Hay còn gọi là KHM kép, ít gặp hơn KHM một bên. Các hiện tượng xảy ra như đã mô tả ở KHM một bên xuất hiện ở cả hai bên nhưng mức độ nông sâu có thể thay đổi tùy từng bên. Với dị tật này có thể biến dạng đặc biệt ở mặt vì cơ vành môi không tạo thành một vòng liên tục để khép miệng và môi như khi ta huyết sáo. Ở thể lành tính thì vòm họng còn nguyên vẹn, trong thể nặng thường kèm theo các bất thường của xương hàm trên và màn hầu cùng bên của tổn thương môi hoặc kèm theo khe hở màn hầu thứ phát [7], [8]. Phân loại KHM hai bên cũng tương tự như phân loại KHM một bên (Hình 1.6) [9].



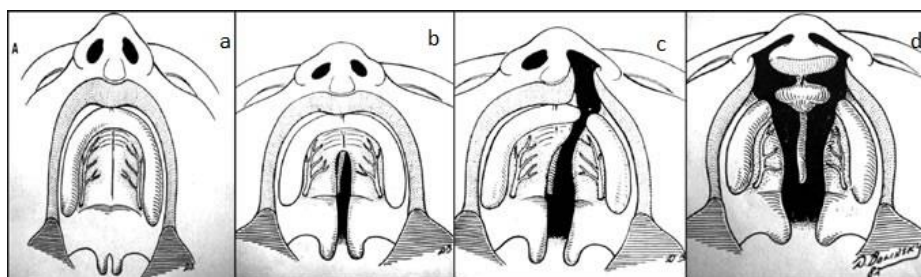
Hình 1.3. Phân loại khe hở môi hai bên [9]

2.2.2. Khe hở vòm miệng

KHVM là một khoảng trống trên vòm miệng, được chia thành 3 mức độ [9] (Hình 1.7):

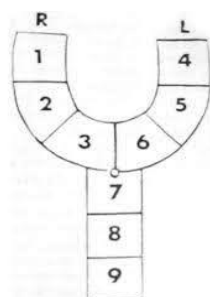
- + Khe hở độ I (khe hở không toàn bộ): Khe hở chỉ ở vòm miệng mềm, thể nhẹ là chẻ đôi lưỡi gà.

- + Khe hở độ II (khe hở không toàn bộ): KHVM mềm và một phần vòm miệng cứng.
- + Khe hở độ III (khe hở toàn bộ): là khe hở toàn bộ vòm miệng cứng và cung hàm. Chia 2 loại nhỏ:
 Độ IIIa: KHVM toàn bộ một bên.
 Độ IIIb: KHVM toàn bộ hai bên (khe hở kép).



Hình 1.4. Phân loại khe hở vòm miệng theo Veau 1930 [4]
a: KHVM độ I; b: KHVM độ II; c: KHVM độ IIIa; d: KHVM độ IIIb

Năm 1971 Kernahan (Hình 2.5) đã đưa ra một sơ đồ phân loại và chia độ đơn giản dễ nhìn theo hình chữ Y như sau:



- 1 và 4: Khe hở môi
- 2 và 5: Khe hở tới xương ổ răng
- 3 và 6: Khe hở tương ứng với cung hàm trước lỗ khẩu cái trước
- 7 và 8: Khe hở vòm miệng cứng
- 9: Tương ứng vòm miệng mềm.

Hình 1.5. Sơ đồ của Kernahan [17]

1.2. Dịch tễ học của khe hở môi và/hoặc vòm miệng

1.2.1. Phân bố tỷ lệ trẻ mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng

1.2.1.1. Trên thế giới

KHMVM là một trong những dị tật bẩm sinh phổ biến nhất trên thế giới. Dịch tễ học của những dị tật bẩm sinh này đã được nghiên cứu rộng rãi ở các quần thể người da trắng, đặc biệt là ở Châu Âu và Bắc Mỹ [10]. Tổng hợp từ nhiều báo cáo khác nhau, Bauer và Vicari (1992) thấy tỷ lệ này là khoảng 1/750 ở trẻ da trắng và 1/2000 ở trẻ em da đen [18].

Theo thống kê của Wang S.L và cộng sự (1989) có 25,24% KHM đơn thuần, 43,76% là KHMVM và 30,9% chỉ có KHVM đơn thuần. Như vậy số trẻ em có KHMVM chiếm từ 70- 80% chỉ có 20-30% bị KHVM [19]. Nghiên cứu Bauer và Vicari (1992), tỷ lệ trẻ mắc KHM chiếm 21%, KHM - VM 46%, 33% là KHVM. Về giới, tỷ lệ KHM - VM ở nam nhiều gấp đôi nữ, trong khi đó KHVM đơn thuần gặp ở nữ nhiều gấp đôi nam [18].

Tại khu vực Châu Á, nổi bật nhất là nghiên cứu tổng quan của tác giả Margaret E Cooper (2006) khi xác định tỷ lệ này giữa các nhóm dân cư Châu Á, cụ thể là Trung Quốc và Nhật Bản và tại các quốc gia Châu Á khác. Kết quả cho thấy, tỷ lệ KHMVM ở Trung Quốc là 1,30/1000 trẻ; Nhật Bản là 1,34/1000 trẻ; các quốc gia Châu Á khác tỷ lệ này là 1,47/1000 trẻ; và trung bình toàn Châu Á là 1,33/1000 trẻ. Tỷ lệ trẻ mắc KHMVM nhưng không tìm ra nguyên nhân mắc tại Trung Quốc là 1,20/1000; Nhật Bản là 1,18/1000; các quốc gia Châu Á khác là 1,22/1000; trung bình toàn Châu Á là 1,19/1000. Nhìn chung, tỷ lệ mắc dị tật KHMVM ở trẻ sinh ra sống ở Trung Quốc và Nhật Bản thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ về dị tật này được báo trước đó là 2/1000 đối với khu vực Châu Á [20].

Ngoài ra, Li Dai và cộng sự (2010) đã thực hiện nghiên cứu về tỷ lệ mắc dị tật KHMVM ở trẻ sơ sinh tại Trung Quốc từ năm 1996 đến 2005. Tổng số 4,891,472 trẻ sơ sinh tại các bệnh viện được đánh giá dị tật bẩm sinh trong vòng 7 ngày sau khi sinh. Kết quả thấy rằng tỷ lệ trẻ mắc dị KHM, tỷ lệ trẻ mắc KHMVM kết hợp lần lượt là 14,23 và 16,63 trên 10.000 trẻ [10]. Nghiên cứu của S Chinchradze và cộng sự (2017) được tiến hành tại Georgia (Mỹ) nhằm tìm hiểu các đặc thù dịch tễ học của dị tật KHMVM ở Georgia giai đoạn 2006 - 2015 và so sánh mức độ phân bố của dị tật với dữ liệu những năm về trước từ năm 1981-1990. Kết quả chỉ ra rằng tỷ lệ KHMVM là $0,95 \pm 0,04$ trên 1000 trẻ sinh ra sống, trong khi năm 1981-1990 là tỷ lệ này là 1,05 trên 1000 trẻ. KHM đứng thứ hai với 36,1%, tiếp theo là KHVM chiếm 24,1% [21].

Một nghiên cứu khác tại Thượng Hải - Trung Quốc (2018) thông kê số liệu từ năm 2007 đến 2016 báo cáo tỷ lệ dị tật bẩm sinh KHMVM nói chung ở Thượng Hải có xu hướng giảm dần, trong đó KHMVM kết hợp giảm rõ rệt, nhưng tỷ lệ trẻ mắc KHVM đơn thuần có xu hướng ngày càng tăng. Cụ thể, tỷ lệ dị tật KHMVM kết hợp là 937/1 triệu trẻ sơ sinh. Cho thấy xu hướng giảm 28,20% so với số liệu năm 2007. Tỷ lệ mắc chung của trẻ sơ sinh có dị tật KHMVM kết hợp giảm 54,60%, tuy nhiên tỷ lệ dị tật bẩm sinh KHVM đơn thuần chỉ giảm 14,34% [22].

Nhìn chung, các nghiên cứu về KHMVM đã được tiến hành rộng rãi ở hầu hết các quốc gia nhưng tập trung nhiều ở các quốc gia Châu Âu và các nước phát triển. Tại khu vực Châu Á, nghiên cứu chỉ tập trung nhiều ở Trung Quốc, Nhật Bản và đa phần liên quan đến thủ thuật phẫu thuật, rất ít các nghiên cứu tìm hiểu về thực trạng và các yếu tố tác động, hoặc các nghiên cứu về thực trạng thì đa phần đều đã tiến hành cách đây khá lâu.

Mỗi năm, hàng ngàn trẻ bị khuyết tật bẩm sinh vùng hàm mặt không chỉ ở Việt Nam mà trên toàn thế giới cần được phẫu thuật. Đây cũng là nhiệm vụ nặng nề của ngành Y tế nói chung và chuyên ngành RHM nói riêng. Vấn đề đặt ra ở đây là hiện nay các gia đình có trẻ KHMVM đa phần chưa biết cách chăm sóc trẻ cũng chưa được tư vấn tốt nhất từ khi mang thai cũng như khi phát hiện thai có dị tật KHMVM. Tất cả các cha mẹ có con KHMVM luôn gặp rất nhiều các khó khăn trong cách chăm sóc và nuôi dưỡng trẻ cũng như các nhận thức về các phương pháp điều trị cho trẻ. Chưa kể đến tại một số vùng miền vẫn còn có sự xa lánh, không hiểu rõ về nguyên nhân gây bệnh của cộng đồng xã hội.

1.2.1.2. Tại Việt Nam

KHMVM là dị tật bẩm sinh thường gặp ở vùng hàm mặt, tại Việt Nam tỷ lệ mắc dị tật này chiếm tỷ lệ 1/500 – 1/600 trẻ sơ sinh [23]. KHM trên và KHVM bẩm sinh là dị tật vùng hàm mặt khá phổ biến. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc

bệnh khoảng 0,1%. Mỗi năm có thêm hàng nghìn trẻ sơ sinh mắc dị tật này [24], [25], [26], [27]. Trong đó hơn 50% là KHM kết hợp với KHVM. KHM thường gặp ở nam nhiều hơn ở nữ, trong khi KHM đơn thuần lại gặp ở nữ nhiều hơn nam [28], [29].

Võ Thế Quang và Trần Minh Tâm (1963) qua nghiên cứu đã đưa ra một tỷ lệ cao hơn ở nước ngoài. Trên 571 ca KHM và KHVM, các tác giả cho biết tỷ lệ KHM kèm theo KHVM là 39,9%, KHM đơn thuần là 53,9%, còn lại là KHVM đơn thuần (6,2%) [30]. Nhận xét về tình hình mắc dị tật bẩm sinh vùng hàm mặt ở các tỉnh phía Bắc của Nguyễn Nguyệt Nhã (Viện Bảo vệ sức khỏe trẻ em) (1996) thấy rằng trong 952 trẻ được phẫu thuật có 592 trẻ bị KHM (62,1%), 272 trẻ bị KHM - VM (28,5%), chỉ có 57 trẻ bị KHVM (5,9%), các dị tật khác (3,25%) [31]. Theo điều tra năm 1996 của tác giả Nguyễn Huy Cận tại Viện bảo vệ Bà mẹ và Trẻ em, tỷ lệ mắc KHMVM xấp xỉ 1/1000 trẻ [23].

Nguyễn Hồng Lợi (2006) nghiên cứu thực trạng và các vấn đề của trẻ dị tật bẩm sinh KHMVM tại Thừa Thiên Huế thấy KHM chiếm 16,2%, KHVM chiếm 33,3%, KHM kết hợp KHVM chiếm 50,5% [32]. Trương Mạnh Dũng và Nguyễn Thanh Hòa (2007) nghiên cứu thực trạng trẻ sơ sinh mắc dị tật KHMVM tại Cần Thơ 2001 - 2005 cho thấy có 27,36% trẻ có KHM đơn thuần, 17,92% là KHVM đơn thuần, KHM và KHVM kết hợp chiếm 52,83%, còn lại khe hở ngang mặt chiếm 1,89% [33].

Nghiên cứu về tình trạng sức khỏe răng miệng của bệnh nhân bị KHMVM được tiến hành ở miền Trung Việt Nam đã được tác giả Nguyễn Văn Thái và cộng sự (2019) nhằm xác định thói quen vệ sinh răng miệng, mức độ sâu răng và tình trạng nha chu của bệnh nhân KHMVM đã được phẫu thuật [34]. Tổng số 78 bệnh nhân (1-54 tuổi; trung bình: 6 tuổi) CL/P đã được khám về sâu răng, viêm nướu và viêm nha chu bằng chỉ số răng sâu, mất và đầy (dmft/DMFT) theo tiêu chí của Tổ chức Y tế Thế giới (1997), chảy máu nướu khi thăm dò và độ sâu túi nha chu. Kết quả chỉ ra rằng, đa số bệnh nhân đánh răng ít nhất một

lần một ngày với kem đánh răng có fluor nhưng không dùng chỉ nha khoa. Tỷ lệ mắc sâu răng là 87,2%. Chỉ số răng sâu, mất và đầy của bệnh nhân ≤ 5 tuổi và 6-12 tuổi lần lượt là 7,4 và 9,0. Chỉ số răng sâu, mất và đầy của bệnh nhân từ 6-12 tuổi và ≥ 13 tuổi là 1,6 và 6,7. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân bị chảy máu khi thăm dò và có độ sâu túi nha chu 3,5-5,5 mm lần lượt là 57,7% và 5,3%. Từ đó kết luận được rằng bệnh nhân KHMVM được phẫu thuật ở Miền Trung Việt Nam có mức độ sâu răng rất cao và có dấu hiệu viêm nướu nhưng không phải viêm nha chu.

Tỷ lệ mắc dị tật bẩm sinh KHMVM ở Việt Nam là một trong những dị tật bẩm sinh phổ biến. Tuy nhiên các nghiên cứu về dị tật bẩm sinh tại Việt Nam hiện nay còn rất hạn chế, chưa tập trung nhiều vào mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và các ứng dụng trong chuẩn đoán và điều trị dị tật này. Điều này đặt ra nhu cầu cần thiết tiến hành thêm các nghiên cứu mới nhằm nâng cao chất lượng trong công tác điều trị cũng như hạn chế được những ảnh hưởng về lối sống với các bệnh nhân mắc dị tật KHMVM tại Việt Nam.

1.2.2. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng

1.2.2.1. Giới tính

Nhìn chung, các kết quả trước đây đều chỉ ra sự chênh lệch về giới tính ở trẻ em mắc dị tật KHMVM khá rõ ràng và thường gặp hơn ở nam giới. Tỷ lệ này tại Trung Quốc là 1,13 nam : 1 nữ [35]; tại Iran là 45% trẻ nữ và 55% trẻ nam tương đương 1,22 nam : 1 nữ [36]. Bên cạnh đó, sự khác biệt về hình thái dị tật theo giới tính cũng được ghi nhận. Chincharadze (2017) thấy rằng, dù thông thường KHVM phổ biến hơn ở trẻ gái, nhưng trong nghiên cứu của họ, tỷ lệ mắc ở trẻ trai cao hơn, cụ thể 53,6% so với 46,4% [21]. Trẻ sơ sinh nam mắc KHMVM kết hợp nhiều gấp 1,5 lần so với trẻ nữ [22]. Nghiên cứu tại Iran (2020) cho biết trẻ nam có tỷ lệ sinh ra mắc dị tật KHM, KHM và vòm miệng cao hơn nữ giới nhưng tỷ lệ trẻ nữ sinh ra mắc dị tật KHVM lại cao hơn [36].

1.2.2.2. *Chủng tộc*

Nghiên cứu của Habib (1978) và Mitchell (1997) đều cho thấy chủng tộc là biến nhân khẩu học liên quan đến tỷ lệ mắc KHMVM ở trẻ với tỷ lệ cao nhất được ghi nhận theo thứ tự là người châu Á, người da trắng và thấp nhất là người gốc Phi. Sự khác biệt có liên quan đến một nguyên nhân di truyền và vẫn tồn tại sau khi đã tái định cư [37], [38]. Nghiên cứu của Tanaka (2012) cho biết sau khi tổng hợp các ca mắc KHM theo châu lục cũng chứng minh được tỷ lệ phổ biến của dị tật này theo thứ tự giảm dần là Châu Á, Châu Mỹ, Châu Âu [39].

1.2.2.3. *Yếu tố gia đình*

Nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy đặc điểm của phần lớn gia đình có trẻ mắc dị tật KHMVM là cha mẹ có trình độ học vấn và địa vị xã hội thấp hoặc trung bình, thu nhập thấp hoặc thất nghiệp. Nghiên cứu của Yanru Hao và cộng sự (2015) tại Trung Quốc, nếu cha mẹ có trình độ học vấn kém (tiểu học hoặc trung học cơ sở) và thu nhập thấp (<10.000 nhân dân tệ/năm) có khả năng sinh con mắc dị tật cao hơn nhóm còn lại [40].

Theo Alfwaress FS (2017) cho biết hầu hết trẻ sinh ra mắc dị tật đều ở các gia đình có địa vị xã hội trung bình [41]; Sima Dabbaghi Galeh (2020) cũng cho biết phần lớn trẻ mắc dị tật trong nghiên cứu của họ cũng tới từ những gia đình có tình trạng kinh tế, xã hội trung bình (47,66%) [36]. Theo Phumzile Hlongwa và cộng sự (2018) tại 11 bệnh viện tại Nam Phi cho thấy tỷ lệ tốt nghiệp cấp ba của những người người chăm sóc trẻ chỉ đạt 2,6%, còn lại là tốt nghiệp tiểu học và trung học cơ sở. Tỷ lệ thất nghiệp chiếm tới trên 70% [42].

1.2.2.4. *Tuổi mẹ*

Nghiên cứu của Li Dai và cộng sự (2010) cho thấy tuổi của bà mẹ có liên quan đến tỷ lệ mắc dị tật KHMVM [10]. Nghiên cứu tại Thượng Hải - Trung Quốc (2018) đã cho thấy rằng, tuổi mẹ quá thấp hoặc quá cao, nguy cơ trẻ sơ sinh mắc dị tật KHMVM có thể tăng lên. Dị tật KHMVM tăng lên tới 130,8/1

triệu trẻ khi tuổi mẹ dưới 20 tuổi, và tăng lên tới 188,2/1 triệu trẻ khi tuổi mẹ trên 40 tuổi [22].

1.2.2.5. Thói quen sinh hoạt

Nghiên cứu tại Trung Quốc (2015) cũng cho thấy thói quen sử dụng rượu của cha và hút thuốc lá thụ động của mẹ trong quá trình mang thai có thể làm tăng tỷ lệ trẻ mắc dị tật [40]. Bên cạnh đó, mối liên quan đáng kể giữa việc người mẹ sử dụng thuốc hạ sốt, thuốc giảm đau và chống nhiễm trùng trong thai kỳ với nguy cơ trẻ sinh ra mắc dị tật cũng được báo cáo [40]. Trong đó, các yếu tố nguy cơ khác như ốm nghén nặng trong thời gian đầu của thai kỳ, nhiễm virus, tiếp xúc với dung môi hữu cơ, nhiễm kim loại nặng, thuốc trừ sâu cũng được cho là có liên quan đến dị tật KHMVM [40].

Nghiên cứu của Sabbagh và cộng sự (2015) trên nhóm trẻ mắc dị tật KHMVM (nhóm bệnh) và trẻ bình thường (nhóm chứng) thấy rằng, tỷ lệ bà mẹ có con trong nhóm bệnh sử dụng thuốc trong những tháng đầu thai kỳ cao hơn hẳn nhóm chứng như thuốc kháng sinh, nhưng sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê khi bà mẹ sử dụng thuốc trong kỳ thai nghén ($p=0,021$, $OR=2,71$, 95% CI: 1,11 – 6,62); thuốc chống nôn ($p=0,005$, $OR=2,85$, 95% CI: 1,3 - 6). Ngoài ra, bổ sung vitamin, acid folic và canxi trong 3 tháng đầu thai kỳ giúp bảo vệ trẻ sơ sinh trước nguy cơ mắc dị tật, tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê đối với việc bổ sung canxi. Các vấn đề khác như căng thẳng, bị dọa sảy thai, ốm nghén nặng và các vấn đề liên quan đến gia đình được báo cáo thường xuyên hơn ở các bà mẹ có con thuộc nhóm bệnh nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [43].

Tác giả Vu Ha Dien và cộng sự (2019) tiến hành nghiên cứu bệnh chứng ở miền Nam, Việt Nam nhằm điều tra mối liên quan giữa phơi nhiễm ở người mẹ trong ba tháng đầu thai kỳ và tỷ lệ mắc KHMVM ở trẻ được sinh ra. Kết quả chỉ ra rằng hút thuốc lá thụ động có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc dị tật KHM trong phân tích đơn biến. So với những người không uống rượu,

những bà mẹ tiêu thụ đồ uống có chứa caffeine có khả năng sinh con bị KHM cao hơn (aOR = 5,89; KTC 95%, 1,08–32,00). Sử dụng axit folic và vitamin tổng hợp đồng thời liên quan đến việc giảm nguy cơ mắc KHM (aOR = 0,01; KTC 95%, 0,00–0,09 và aOR = 0,03; KTC 95%, 0,01–0,13, tương ứng) [44].

1.2.2.6. Các bệnh kèm theo

Hiện nay theo thống kê cho thấy có đến trên 300 hội chứng dị dạng thai có kèm theo KHMVM [45]. Khoảng 15-20% KHMVM nằm trong bệnh cảnh của các bệnh lý về gen [46].

- Các dị dạng hình thái

- + Dị dạng đầu: Hội chứng Pierre Robin, hội chứng Apert.
- + Dị dạng não: Không phân chia não trước, hội chứng Meckel Gruber.
- + Dị dạng tim: Thông liên thất, hẹp động mạch chủ, tứ chứng Fallor.
- + Dị dạng thận.
- + Thoát vị hoành.
- + Hội chứng Fryns.

- Dị dạng nhiễm sắc thể

Nguy cơ dị dạng nhiễm sắc thể rất thay đổi, khoảng 5% - 8% tùy theo phương pháp chọn mẫu nghiên cứu. Các dị dạng NST kèm theo của dị tật KHMVM chủ yếu đó là trisomy 13 (Hội chứng Patau), ít gặp hơn là trisomy 18 (Hội chứng Edwards), các dấu hiệu siêu âm của KHMVM được cho là dấu hiệu gợi ý đến siêu âm của hai hội chứng nói trên. Riêng với trường hợp trisomy 21 (Hội chứng Down) thường không bao giờ có kèm theo KHMVM. Một số nghiên cứu ngoài nước còn cho rằng tỷ lệ dị dạng nhiễm sắc thể (NST) sẽ tăng cao lên đến 50% trong trường hợp KHM có kèm theo các dị dạng hình thái khác [45], [46], [47].

1.3. Đặc điểm lâm sàng

1.3.1. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể của dị tật bẩm sinh khe hở môi - vòm miệng có sự khác biệt dựa trên sự phân chia các dạng của dị tật, mỗi dạng sẽ có những triệu chứng thực thể khác nhau. Khe hở môi - vòm miệng được phân chia thành hai nhóm chính, gồm nhóm khe hở môi và nhóm khe hở vòm miệng.

- **Khe hở môi:** Gồm KHM một bên và hai bên khác nhau cơ bản về vị trí khe hở. Mỗi phân nhóm gồm 3 dạng:

+ KHM màng đều là một rãnh hoặc một đường sẹo nằm trên môi và chạy song song với gờ nhân trung. Đôi khi là một rãnh khuyết nằm ở vùng môi đỏ và có thể kèm theo các biến dạng mũi như nền mũi giãn nhẹ, tuy nhiên hình dáng và đỉnh sụn cánh mũi không bị biến dạng.

+ KHM không toàn bộ có một khe hở ở môi chạy theo hướng thẳng đứng. Cánh mũi ít bị biến dạng, răng và cung hàm ít bị ảnh hưởng.

+ KHM toàn bộ tách đôi hoàn toàn môi trên, lan đến nền mũi và ngách tiền đình. Cánh mũi bị bè thấp, vách ngăn mũi lệch sang bên khe hở, cung hàm biến dạng.

- **Khe hở vòm miệng:** Là một khoảng trống trên vòm miệng, gồm

+ KHVM không toàn bộ là khe hở từ lưỡi gà, vòm miệng mềm đến vòm miệng cứng nhưng chưa đến lỗ răng cửa, gây thông thương miệng và hốc mũi, thường đi kèm với KHM không toàn bộ.

+ KHVM toàn bộ là khe hở liên tục từ khẩu cái mềm đến khẩu cái cứng chỗ lỗ răng cửa. Trẻ có khe hở này không bú được, uống nước sặc lên mũi, phát âm sai, răng lệch lạc, khung hàm biến dạng, khớp cắn ngược.

1.3.2. Triệu chứng cơ năng

Do không có lực hút, trẻ sơ sinh bị KHM có thể khó bú. Đây là một trong những ảnh hưởng và gây khó khăn nhất đối với những trẻ em mắc KHMVM. Những vấn đề đáng chú ý nhất khi trẻ khó khăn khi bú là bú không đủ sữa, bú

quá nhiều khí, sặc, trào ngược mũi, mệt mỏi, không tăng cân và bú quá thời gian. Ngoài ra việc khó khăn khi bú có thể gây căng thẳng và lo lắng cho người mẹ, từ đó sự gắn bó giữa mẹ và con sẽ giảm [48], [49], [50]. Các vấn đề khác cũng là bị ảnh hưởng do trẻ khó bú, bao gồm: không tăng cân và chậm lớn, đặc biệt là trong vài tháng đầu đời; rối loạn sự phát triển giữa các cung răng do sự phát triển của cung răng bị thay đổi và răng mọc lệch và tỷ lệ sâu răng gia tăng do cách cho trẻ ăn khi chuyển sang thời kỳ ăn thay thế [51], [52], [53].

Những người bị KHMVM thường đối mặt với nhiễm trùng tai giữa, điều này có thể dẫn đến mất thính lực [54]. Nếu trẻ không nghe được, trẻ không thể bắt chước âm thanh của lời nói dẫn đến nguy cơ bị mất khả năng tiếp thu ngôn ngữ. Bởi vì môi và vòm miệng đều có chức năng giúp trẻ phát âm, những người bị KHMVM thường cần sự hỗ trợ của một nhà ngôn ngữ trị liệu. Bằng chứng đã chỉ ra rằng những người có KHMVM hoạt động ngôn ngữ kém hơn [55]. Bên cạnh việc chậm phát triển ngôn ngữ liên quan đến nhiễm trùng tai giữa, trẻ có thể khó nói do rối loạn chức năng phát âm, chậm phát triển phụ âm, tiếng vang mũi bất thường, giọng mũi tịt...

Ngoài ra, trẻ mắc dị tật KHMVM thường gặp phải các vấn đề liên quan đến sức khỏe răng miệng như khuyết răng, răng nhỏ, cũng răng nhỏ, hội chứng và rối loạn phát triển răng, răng vĩnh viễn mọc chậm, chứng giảm sản men răng,... ; các vấn đề viêm nhiễm đường hô hấp, rất thường gặp ở những trẻ bị khe hở môi vòm, v.v.

Trẻ bị KHMVM còn bị hạn chế trong tham gia các hoạt động giao tiếp, tâm lý, phát triển ngôn ngữ, đặc biệt là ngôn ngữ diễn đạt, khó khăn trong đọc viết. Điều này ảnh hưởng rất lớn trong quá trình học tập của trẻ tại trường học.

1.4. Đa hình gen và khe hở môi và/hoặc vòm miệng

1.4.1. Một số đa hình gen liên quan đến KHM, KHVM

Khoảng 70% các trường hợp KHMVM và 50% các trường hợp KHVM đơn thuần được ghi nhận là không hội chứng (NSCL/PL), và 30% các trường

hợp KHMVM còn lại nằm trong các hội chứng, thường kèm theo các dị tật bẩm sinh khác (SCL/PL). Cả hai nhóm KHMVM này đều được xác định có liên quan đến nguyên nhân di truyền.

1.4.1.1. Khe hở môi và/hoặc vòm miệng hội chứng

Ít nhất 275 hội chứng có liên quan đến KHMVM đã được xác định, 75% có nguyên nhân di truyền, [48]

1.4.1.2. Khe hở môi và/hoặc vòm miệng không hội chứng

KHMVM không hội chứng là rối loạn di truyền đa nhân tố có cơ chế bệnh sinh phức tạp, gây ra bởi sự tương tác giữa nhiều gen với nhau, giữa gen và các nhân tố môi trường. Cho đến nay, nhiều đa hình gen có liên quan đến KHMVM không hội chứng đã được xác định, gồm đa hình trên các gen IRF6, VAX1, ABCA4, MAFB, BMP4, FGFR2, FOXE1, MSX1, MYH9, CHIRSPDL2 FGF8, GSTT1, MTHFR, PDGFC, PVRL1, SUMO1, TGF α , và TGF β 3,..., trong đó TGF α , MSX1 và MTHFR là những gen được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của KHMVM [56], [57].

Gen MTHFR

Gen MTHFR nằm trên nhánh ngắn NST số 1 (1p36.3), mã hóa protein 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase. Protein này đóng vai trò là enzym xúc tác cho quá trình chuyển hóa 5,10-methylenetetrahydrofolate thành 5-methyltetrahydrofolate, một chất có vai trò quan trọng trong methyl hóa Homocysteine thành methionine.

Thiếu hụt 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gây giảm tổng hợp folate và dư thừa Homocysteine. Folate là chất đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp DNA, tái tạo methionine, chuyển hóa axit amin, phiên mã protein ty thể và methyl hóa DNA. Do đó, thiếu hụt folate được xem là nguyên nhân là gây ra nhiều dị tật bẩm sinh, đặc biệt là dị tật ống thần kinh (NTDs). Cả ống thần kinh và vùng sọ mặt đều có nguồn gốc phôi thai từ các tế bào mào thần kinh, do đó có giả thuyết cho rằng thiếu hụt folate cũng có thể góp phần

gây ra KHMVM [16]. Theo Wenli Xu và cộng sự (2021), bổ sung folate cho mẹ trước và trong thai kỳ giúp giảm nguy cơ bị KHMVM ở con [58]. Nguy cơ sinh con bị KHMVM ở mẹ không bổ sung folate trong 3 tháng đầu cao gấp 4 lần so với mẹ có bổ sung folate [59].

Cho tới nay, có hơn 24 đa hình gen MTHFR được báo cáo là có liên quan đến KHMVM, trong đó C677T và A1298C là hai đa hình hay gặp nhất. Đa hình gen MTHFR C677T gây thay thế axit amin ở codon 222 Alanin thành Valin (A222V), dẫn tới giảm 70% hoạt tính enzym 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase, đa hình gen A1298C dẫn đến sự thay thế axit Glutamic thành Alanin ở codon 429 (G429A), làm giảm 40% hoạt tính enzym 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase. Sự hiện diện đồng thời của hai đa hình này được cho là làm tăng các dấu hiệu và mức độ nghiêm trọng của các bất thường bẩm sinh trong đó có KHM, KHVM [60]. Liên quan giữa các đa hình gen này với KHMVM, tuy nhiên kết quả vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu phân tích gộp của Abdolhamid Amooee trên 38 nghiên cứu với 6.525 trẻ có KHMVM cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đa hình gen MTHFR C677T và KHMVM [61]. Nghiên cứu của Shahin Abdollahi-Fakhim (2015) trên 65 trẻ có KHMVM không hội chứng và bố mẹ cho thấy có mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR A1298C và KHMVM [62].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho kết quả ngược lại. Luo (2012) tổng hợp từ năm nghiên cứu, với tổng số 576 trường hợp mang đa hình gen và 2587 đối chứng cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê nào giữa các đa hình gen và KHMVM [63]. Nghiên cứu của phân tích gộp trên 31 nghiên cứu khác nhau với 4,710 bệnh nhân có KHMVM không hội chứng và 7,271 người khỏe mạnh (Mohammad Moslem Imani 2020) cho kết quả không có mối liên quan giữa đa hình MTHFR C677T và KHMVM [64]. Nghiên cứu của Mehmet A.Sözen (2009) trên 179 trẻ bị KHMVM, mẹ của trẻ và 138 trẻ bình

thường cũng cho thấy không có mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR C677T và MTHFR A1298C với KHMVM [65].

Gen TGF α : nằm trên nhánh ngắn NST số 2, vị trí 2p13.3; mã hóa protein Transforming growth factor alpha, có chức năng điều chỉnh sự tăng sinh, biệt hóa, di chuyển và chết theo chương trình của tế bào. Trong quá trình phát triển vòm miệng, TGF α thúc đẩy sự tổng hợp chất nền ngoại bào và sự di chuyển của tế bào trung mô, qua đó đảm bảo vòm miệng luôn được đóng kín trong quá trình phát triển của thai [25]. Nhiều đa hình trên gen TGF α đã được chứng minh có liên quan đến sự hình thành KHMVM, như TGFA/TaqI, TGFA/BamHI, và TGFA/RasI,...trong đó TGFA/TaqI là đa hình được quan tâm nghiên cứu nhiều nhất. Năm 1989, Ardinger lần đầu tiên báo cáo mối liên quan giữa đa hình Taq I trên gen TGFA và KHMVM [66], kể từ đó hàng loạt các nghiên cứu đã được tiến hành nhằm chứng minh vai trò của Taq I với KHMVM. Tổng hợp từ 18 nghiên cứu với 3135 bệnh nhân có KHMVM và 3575 người khỏe mạnh (Lijia Dong 2015) thấy có nguy cơ xuất hiện KHMVM ở trẻ có đa hình gen TGF α Taq I cao hơn 1,49 lần trẻ không mang đa hình gen [67]. Xiao-Cheng Lu (2013) thấy có liên quan giữa đa hình gen Taq I và KHMVM, trong đó nguy cơ cao ở trẻ có kiểu gen đồng hợp 2,99 lần trẻ có kiểu gen bình thường [68].

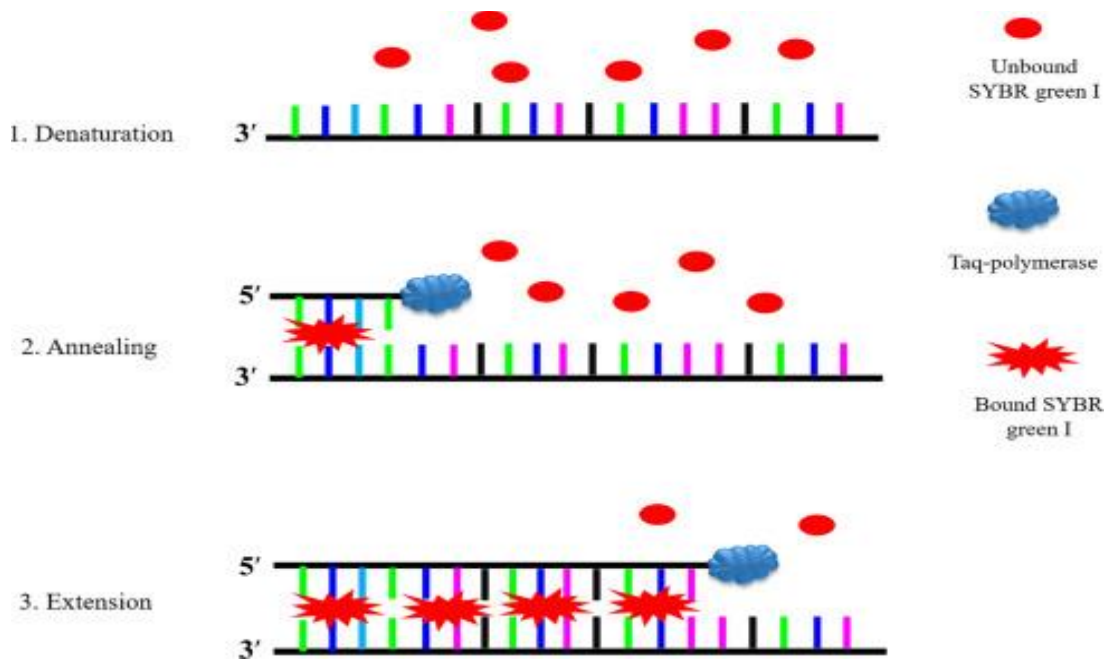
Gen MSX1: nằm trên NST số 4 (4p16.2), mã hóa yếu tố phiên mã MSH Homeobox 1, đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và phát triển của răng, khung xương sọ, môi, và vòm miệng [61], [69], [70]. Đa hình gen MSX1 được phát hiện ở khoảng 2% các trường hợp có KHMVM không hội chứng [71], [72] và 3% các trường hợp mọc răng biệt lập. Đến nay, nhiều đa hình gen MSX1 có liên quan đến KHMVM đã được phát hiện, trong đó MSX1 rs12532 là đa hình được quan tâm nghiên cứu nhiều nhất. Theo Hooshang Rafighdoost và cộng sự (2013), có mối liên quan giữa đa hình MSX1 rs12532 và KHMVM, trong đó kiểu gen đồng hợp làm tăng nguy cơ KHMVM lên 8,42 so với kiểu gen bình thường, kiểu gen dị hợp làm tăng nguy cơ KHMVM lên 2,82 lần so

với kiểu gen bình thường [73]. Ngoài ra, nhiều đa hình khác như rs3821949 (làm tăng nguy cơ KHMVM lên 1,64 lần so với kiểu gen bình thường [74], MSX1 P147Q... cũng được chứng minh là có liên quan đến KHMVM [75].

1.4.2. Một số kỹ thuật sinh học phân tử phát hiện đa hình gen

1.4.2.1. Polymerase Chain Reaction (PCR)

- **Kỹ thuật Real-time PCR:** Là phương pháp được sử dụng để khuếch đại phân tử DNA đích, kết quả được hiển thị ngay sau mỗi chu kỳ nhiệt của phản ứng, chính vì vậy nên được gọi là realtime. Real-time PCR khác phản ứng PCR thông thường ở chỗ nó có khả năng phát hiện và định lượng trực tiếp sản phẩm PCR sau mỗi chu kỳ của phản ứng.



Hình 1.6. Nguyên lý kỹ thuật Real-time PCR [74]

Ưu, nhược điểm: Tiết kiệm được rất nhiều thời gian và công sức, mặt khác nó có thể định lượng số bản sao ban đầu, giảm nguy cơ nhiễm trong quá trình xét nghiệm. Chi phí thấp so với các kỹ thuật khác, rất thích hợp cho việc phát hiện các đa hình gen đã được xác định. Hiện nay kỹ thuật Real-time PCR được ứng dụng rất rộng rãi trong việc phát hiện đa hình gen và xác định kiểu di truyền.

Năm 2008, Alvaro Mayor-Olea và cộng sự sử dụng kỹ thuật Real-time

PCR để xác định đa hình gen *MTHFR* C677T trên 1305 đối tượng thuộc cộng đồng người Tây Ban Nha [76]. Tác giả Bogdanov K.V và cộng sự năm 2015 cũng sử dụng kỹ thuật này để xác định hàng loạt đa hình gen *F2* 20210G> A, *F5* 1691G> A và *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C liên quan đến bệnh lý huyết khối ở Nga [77]. Một số nghiên cứu có thể kể tới như nghiên cứu năm 2019 của tác giả Sadeghiyeh T và cộng sự đã ứng dụng kỹ thuật này để xác định đa hình gen *MTHFR* trên 214 trẻ tự kỷ [78].

- **Phương pháp ARMS - PCR** (amplification refractory mutation system - PCR): Kỹ thuật ARMS-PCR được mô tả đầu tiên bởi Newton C.R., đây là một phương pháp phổ biến được sử dụng để phát hiện các đột biến điểm [79].

Nguyên lý kỹ thuật: ARMS-PCR dùng đoạn mồi có trình tự đặc hiệu để chỉ khuếch đại đoạn DNA cần kiểm tra, một mồi có trình tự đầu 3' đặc hiệu bổ sung với alen đột biến, một mồi chung ngược chiều với mồi alen đặc hiệu, dựa vào sự có mặt hay vắng mặt sản phẩm PCR để phát hiện alen bình thường và alen đột biến.

Ưu điểm của ARMS-PCR là nhanh, kỹ thuật đơn giản, chi phí thấp, thích hợp để phát hiện các đa hình đã xác định.

- **Phương pháp RFLP (Restriction fragment length polymorphism)**: Là kỹ thuật nghiên cứu tính đa hình chiều dài của các đoạn DNA dựa trên điểm cắt các enzyme giới hạn (Restriction Enzyme - RE). Khi ủ DNA với enzyme giới hạn ở dung dịch đệm thích hợp và ở pH, nhiệt độ thích hợp sẽ tạo ra những phân đoạn DNA với kích thước khác nhau, từ đó lập nên các bản đồ gen. Đây là phương pháp được phát minh sớm nhất và đơn giản nhất để phát hiện SNPs từ năm 1985 bởi Jeffrey A. [43] và được sử dụng phổ biến cho tới nay.

Ưu, nhược điểm: Quy trình khá phức tạp, yêu cầu chất lượng DNA cao cũng như ảnh hưởng không tốt tới sức khỏe kỹ thuật viên. Ngày nay, việc kết hợp RFLP và PCR đã khắc phục được những hạn chế trên với sự tiết kiệm về chi phí và thời gian một cách đáng kể.

- **Phương pháp Multiplex - PCR**: Multiplex – PCR là kỹ thuật PCR sử dụng các phản ứng chuỗi polymerase để khuếch đại một số trình tự DNA khác

nhau cùng một lúc (như nếu thực hiện nhiều phản ứng PCR riêng biệt trong cùng một phản ứng). Quá trình này khuếch đại DNA trong các mẫu sử dụng nhiều môi và một DNA polymerase nhiệt độ trung gian trong một chu trình nhiệt. Thiết kế môi cho tất cả các cặp môi đã được tối ưu hóa để tất cả các cặp môi có thể làm việc ở cùng nhiệt độ ủ trong PCR.

1.4.2.2. Giải trình tự Sanger

Nguyên lý: Dựa vào hoạt động của enzyme DNA polymerase và dideoxynucleotid (ddNTP) trong quá trình tổng hợp DNA. Khi DNA polymerase gặp các ddNTP thì dừng lại: enzyme DNA polymerase xúc tác gắn các nucleotide vào mạch đơn đang tổng hợp ở vị trí 3'OH (vị trí này cần cho việc hình thành liên kết phosphodiester ở chuỗi polynucleotid đang hình thành với các nucleotide kế tiếp), khi gặp nucleotid không có nhóm 3'OH ở ddNTP, phản ứng tổng hợp bị dừng lại và tạo ra các đoạn DNA chênh lệch nhau 1 nucleotid.

Những thay đổi trong kỹ thuật giải trình tự bằng chất kết thúc chuỗi chủ yếu nằm ở việc gắn các nucleotid với đuôi phospho có chứa phóng xạ, hoặc sử dụng môi có gắn chất nhuộm huỳnh quang ở đuôi 5'. Việc gắn chất nhuộm vào môi tạo điều kiện phát triển một hệ thống quang học để có thể phân tích nhanh hơn, kinh tế hơn và dễ dàng tự động hóa. Sau này, Leroy Hood và cộng sự đã sử dụng hai phương pháp gắn chất nhuộm huỳnh quang lên các ddNTPs và môi để mở ra kỷ nguyên tự động hóa và giải trình tự công suất lớn [16].

Ưu, nhược điểm: Hiệu quả cao hơn đồng thời sử dụng ít hóa chất độc hại, chất phóng xạ hơn phương pháp của Maxam và Gilbert nên phổ biến hơn [16].

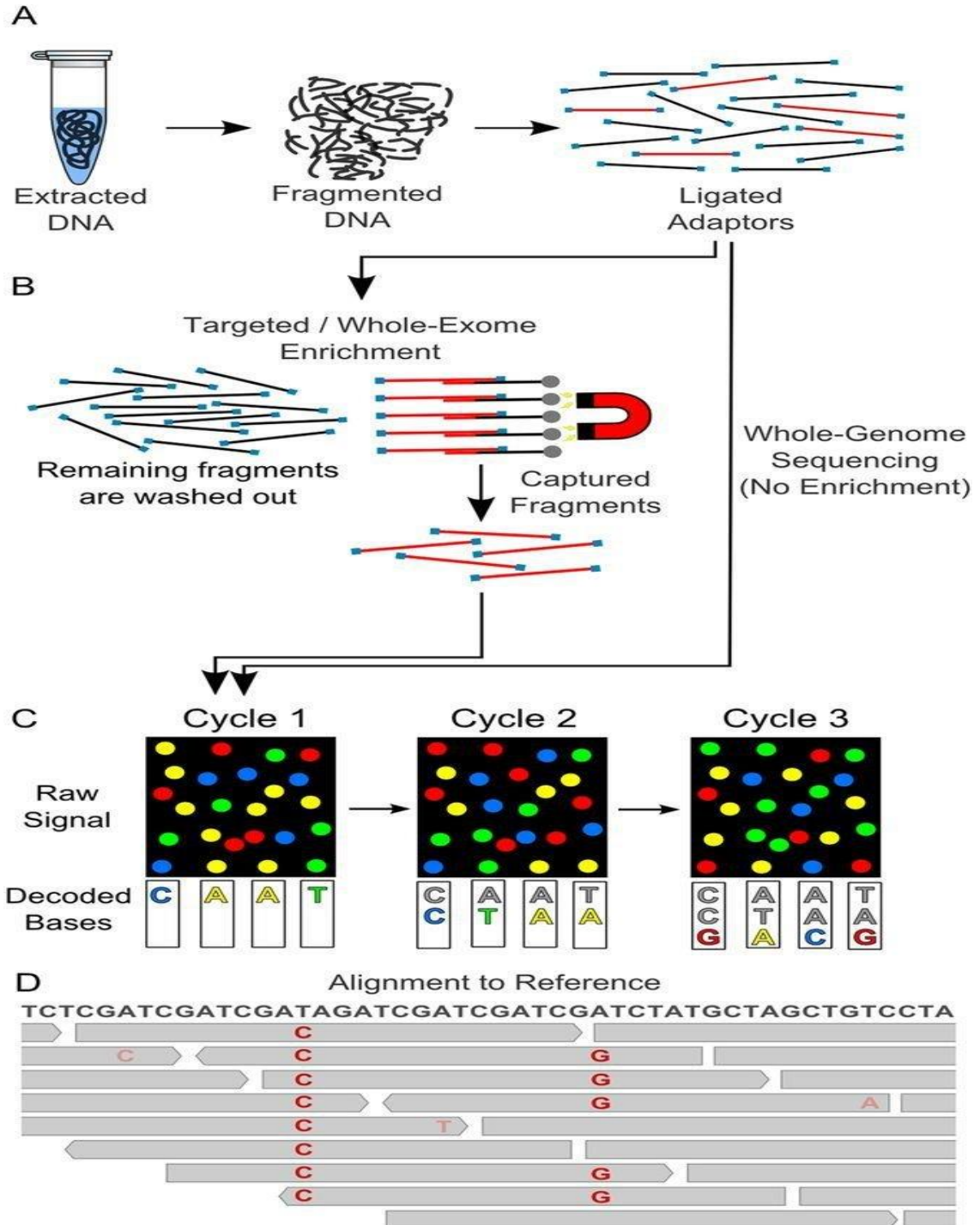
Phương pháp giải trình tự động: Cấu tạo của máy giải trình tự động gồm 2 phần chính yếu: phần điện di với gel pop 7 và capillary 36 và phần phát hiện peak điện di [16].

Nguyên tắc hoạt động: Mỗi khi có một vạch điện di đi qua chùm tia laser thì vạch điện di sẽ phát sáng lên và con mắt cảm quang sẽ ghi nhận và lưu lại thành 1 đỉnh cường độ sáng trong biểu đồ. Từ biểu đồ của các đỉnh cường độ sáng này, máy sẽ so dòng của các đỉnh tương ứng với các màu để cuối cùng

phân tích thành trình tự DNA [16].

1.4.2.3. Giải trình tự gen thế hệ mới (Next generation sequencing – NGS)

Giải trình tự gen thế hệ mới: Có khả năng phân tích song song nhiều trình tự DNA.



Hình 1.7. Nguyên lý cơ bản của giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) [80]

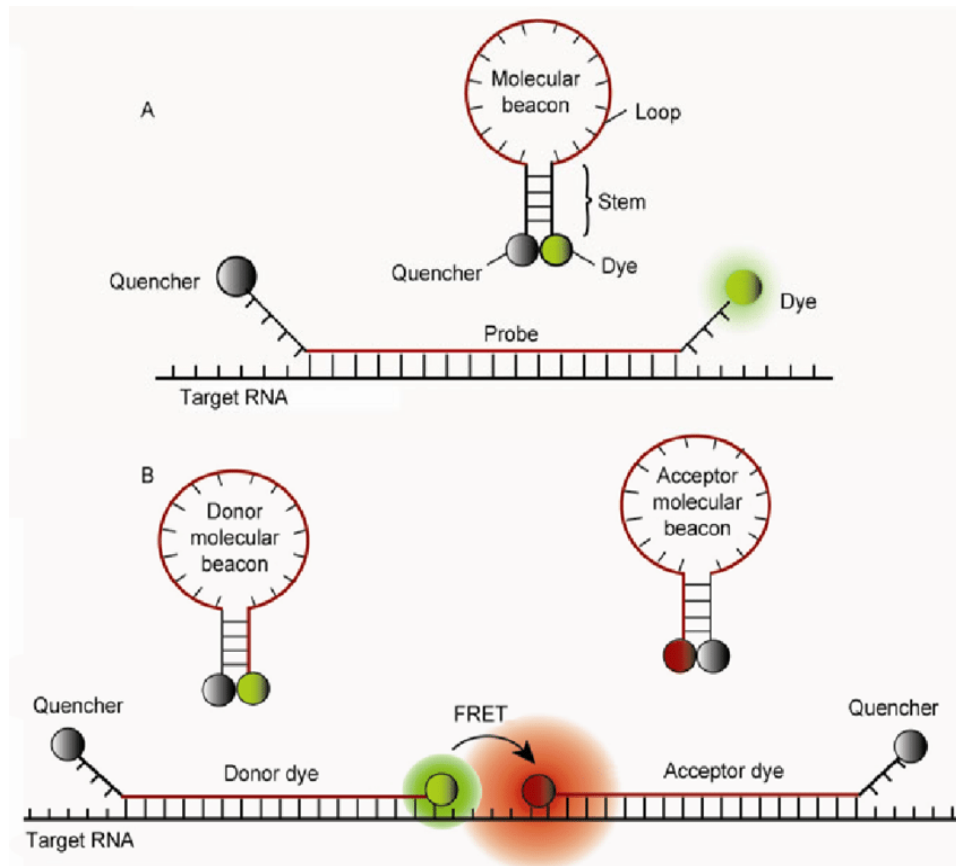
Ưu, nhược điểm: Có thể giải trình tự hàng ngàn gen cùng một lúc, chi phí thấp hơn và khả năng phát hiện nhiều loại thay đổi bộ gen, chẳng hạn như chèn, xóa, sao chép thay đổi số lượng và sắp xếp lại. Tuy nhiên có thể bị bỏ lỡ một số vùng gen cụ thể, thiếu hạ tầng công nghệ thông tin để đáp ứng với yêu cầu xử lý một lượng lớn dữ liệu di truyền. Giá thành khá cao, cần trang thiết bị đắt tiền nên khó áp dụng tại các cơ sở tuyến dưới trang thiết bị hạn chế.

1.4.3. Các phương pháp lai

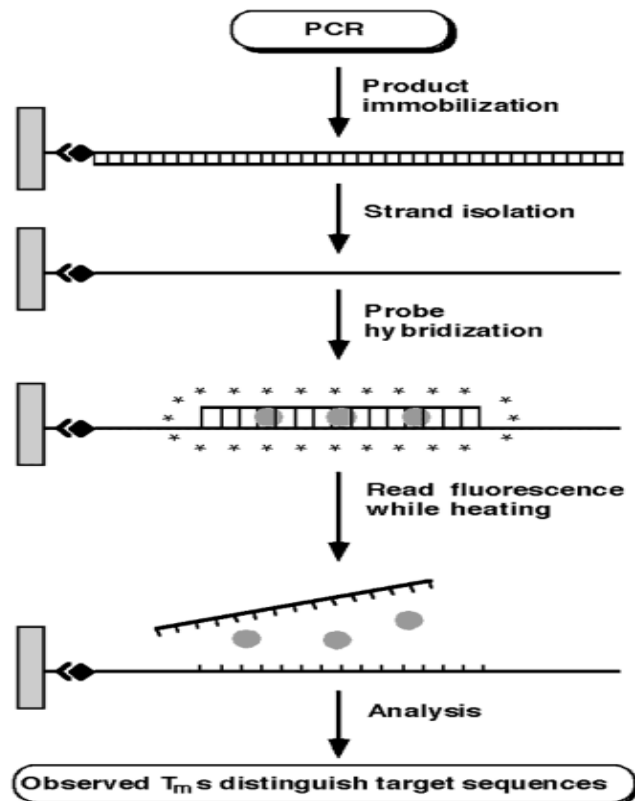
Nguyên tắc của nhóm phương pháp này là dựa trên sự bắt cặp của các probe lai bổ sung với các vị trí SNPs. Các phương pháp thường dùng là:

- **Phương pháp Molecular beacons** [81]

+ Ưu điểm của phương pháp là nhanh gọn, đơn giản, có thể xác định được kiểu gen của cá thể ngay lập tức. Hạn chế được khả năng bắt cặp chéo giữa các probe với nhau.



Hình 1.8. Cấu trúc probe và nguyên tắc thực hiện Molecular beacons [80]
- **Phương pháp Dynamic allele – specific hybridization (DASH)** [46]



Hình 1.9. Sơ đồ tóm tắt các bước thực hiện phương pháp DASH [82]

Ưu điểm của phương pháp này là dễ thiết kế điều kiện thí nghiệm (sử dụng nhiệt để xác định đột biến) và có thể dùng để xác định nhiều loại đột biến, không chỉ các SNPs.

- **Phương pháp SNPs microarrays [47]**

+ Ưu điểm: Có thể xác định được hàng trăm nghìn các SNPs khác nhau cùng một lúc, phù hợp với những nghiên cứu có quy mô rất lớn. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn các phương pháp khác.

- Ngoài ra còn có một số phương pháp để phân tích các đa hình khác như: phương pháp Giải trình tự gen thế hệ mới (Next- Generation Sequencing - NGS), phương pháp sắc kí lỏng cao áp biến tính (Denaturing high performance liquid chromatography)...[48].

1.5. Điều trị khe hở môi và/hoặc vòm miệng

1.5.1. Tổng quan về điều trị toàn diện khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Khác với cách điều trị phẫu thuật thông thường chỉ đóng kín khe hở ở môi và vòm miệng như trước đây thì điều trị toàn diện KHMVM sẽ không để lại các di chứng như: biến dạng mũi, môi, có răng lệch lạc và cung hàm phát triển không bình thường làm ảnh hưởng đến thẩm mỹ, phát âm, nhai nuốt và tâm lý cho trẻ bị dị tật bẩm sinh KHMVM. Để điều trị một cách tốt nhất, trẻ em cần có kế hoạch chăm sóc và điều trị toàn diện và cụ thể, kết hợp với các phương pháp điều trị khác. Nếu bố mẹ được tư vấn ngay trong thời kỳ mang thai cùng với sự phối hợp của các chuyên gia đến từ nhiều chuyên khoa với một kế hoạch điều trị đúng đắn, đúng thời điểm thì những trẻ em sinh ra mắc dị tật KHMVM sẽ có cơ hội được điều trị sớm và kết quả đạt được rất khả quan, trẻ phát triển bình thường và gần như không để lại di chứng nào.

Tại Việt Nam, Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương –TP.HCM là nơi đầu tiên trong cả nước đã áp dụng chương trình điều trị toàn diện. Đây là chương trình điều trị nhân đạo được bệnh viện thực hiện trong suốt thời gian qua, đã giúp cho trẻ mắc phải dị tật này sinh ra và lớn lên không bị tổn thương hay mặc cảm khi cắp sách đến trường. Đặc biệt trong chương trình điều trị toàn diện, các dị tật được phát hiện và chăm sóc từ giai đoạn thai nhi và được phục hồi ngay từ khi mới sinh ra bằng phẫu thuật tạo hình hỗ trợ và được hoàn thiện thẩm mỹ, trở nên xinh đẹp hơn ở tuổi trưởng thành, điều này đã giúp người bệnh cũng như gia đình giải tỏa được những lo lắng, tránh được ý định phá thai ở các bậc phụ huynh có thai nhi không may mắc phải dị tật bẩm sinh KHMVM.

1.5.2. Kế hoạch chăm sóc và điều trị toàn diện

Trẻ em mắc KHMVM có một kế hoạch chăm sóc phù hợp với nhu cầu cá nhân của trẻ. Những trẻ này thường được khuyến khích phẫu thuật cho đến khi 21 tuổi, vì đó là độ tuổi trẻ bắt đầu dừng sự phát triển về thể chất. Lịch trình kế hoạch chăm sóc và điều trị toàn diện điển hình cho KHMVM theo Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương –TPHCM (phụ lục 2) [83].

1.5.3. Điều trị khe hở môi

Có nhiều phương pháp phẫu thuật được sử dụng để điều trị KHM. Tuy nhiên hiện nay các bác sỹ hay phẫu thuật theo Tenisin và Millard cải tiến.

1.5.3.1. Phẫu thuật điều trị khe hở môi

Chủ yếu là các phương pháp mổ tạo hình môi và vòm miệng. Theo thời gian, phương pháp mổ KHMVM ngày càng phát triển và hiện nay các phương pháp mổ đã được cải tiến hoàn chỉnh như phương pháp Millard, Tennison.... có thể đem lại cho bệnh nhân một vẻ thẩm mỹ khá hoàn hảo, tránh được phần nào sự mặc cảm về dị tật của người bệnh đối với xã hội.

Phẫu thuật sửa môi thường được thực hiện khi trẻ em được khoảng 3- 6 tháng tuổi. Trẻ sẽ được gây mê toàn thân và KHM sẽ được khâu đóng lại. Quá trình phẫu thuật thường kéo dài từ 1 đến 2 giờ, các bé nằm viện từ 1 - 2 ngày. Cha mẹ và gia đình của trẻ ở lại với trẻ trong thời gian nằm viện này. Vết mổ lành thương sau 07 ngày, trẻ có thể cắt chỉ tại trạm y tế xã. Hẹn lịch khám lại cho trẻ mỗi 3 đến 6 tháng nhằm đánh giá tình trạng sẹo cũng như lành thương.

Sau khi vết mổ đã lành hẳn, trẻ sẽ có một vết sẹo nhỏ, tuy nhiên trong quá trình phẫu thuật, bác sỹ sẽ cố gắng để vết sẹo thẳng hàng với các đường tự nhiên của môi, giúp nó ít bị chú ý hơn. Vết sẹo mờ dần và ít được phát hiện hơn theo thời gian. Quá trình sửa sẹo nếu có sẽ được bác sỹ thăm khám và chỉ định sau mỗi lần tái khám, thời gian tái khám thường là 6 tháng đến 1 năm [15], [16].

1.5.4. Điều trị khe hở vòm miệng

KHVM cần được điều trị bằng phẫu thuật. Trong quá trình phẫu thuật phẫu thuật viên sẽ kết hợp mô và cơ từ hai nửa vòm miệng lại với nhau để đóng kín KHVM. Phẫu thuật KHVM thường thực hiện khi trẻ 18-24 tháng tuổi (trước khi trẻ có thể phát âm). Khoảng 5 – 15% trẻ sau phẫu thuật điều trị KHVM cần được phẫu thuật thì hai để cải thiện điều trị ngữ âm: phát âm giọng mũi. Hầu hết thủ thuật được sử dụng để khắc phục vấn đề này là sử dụng vạt thành hầu và được thực hiện khi trẻ được khoảng 5 tuổi.

1.5.4.1. Phẫu thuật sửa khe hở vòm miệng

KHVM sẽ được đóng lại, các cơ và niêm mạc của vòm miệng được sắp xếp lại. Vết thương được khâu kín bằng chỉ tự tiêu. Quá trình phẫu thuật thường kéo dài khoảng 2 giờ, trẻ được gây mê toàn thân, nằm viện từ 1 - 3 ngày. Vết sẹo do phẫu thuật sửa khe hở vòm họng sẽ ở bên trong miệng.

Trong một số trường hợp, có thể cần phẫu thuật bổ sung ở giai đoạn sau với mục đích [17]:

- + Sửa khe hở nướu bằng cách sử dụng một mảnh xương (ghép xương), thường được thực hiện vào khoảng 8 đến 12 tuổi.
- + Cải thiện sự xuất hiện và chức năng của môi và vòm miệng: Điều này có thể cần thiết nếu phẫu thuật ban đầu không lành hoặc có vấn đề về giọng nói đang diễn ra.
- + Cải thiện hình dạng của mũi (nâng mũi).
- + Cải thiện hình dạng của hàm: Một số trẻ em sinh ra KHMVM có thể có hàm dưới nhỏ hoặc lệch.

1.5.5. Trợ giúp và lời khuyên cho ăn

Do không có lực hút, trẻ sơ sinh bị KHMVM có thể khó bú. Đây là một trong những ảnh hưởng gây khó khăn nhất đối với những trẻ em mắc KHMVM. Các vấn đề khác cũng bị ảnh hưởng do trẻ khó bú bao gồm: không tăng cân và chậm lớn, đặc biệt là trong vài tháng đầu đời; rối loạn mối quan hệ giữa các vòm răng do sự phát triển của vòm răng bị thay đổi, răng mọc lệch và tỷ lệ sâu răng gia tăng do cách cho trẻ ăn thay thế [23], [24], [36]. Có những giải pháp đã được đưa ra nhằm cải thiện khả năng bú bình của trẻ.

- Quần tằm chần quanh trẻ sơ sinh, đeo bao tay cho trẻ.
- Chọn ghế ngồi thoải mái, như là ghế đu hay ghế tựa thích hợp và có giá đỡ chân.
- Bế trẻ thẳng đứng trong cánh tay của bạn hoặc giữ đầu trẻ ở phía sau.
- Thư giãn hai tay và đặt núm vú nhẹ nhàng vào miệng trẻ.
- Đặt núm vú trên lưỡi trẻ.

- Nếu trẻ có cả KHM và KHVM, đặt núm vú vào vị trí sao cho chạm được vào cả cung răng hàm trên và hàm dưới.
- Xoay cánh tay của bạn sao cho cánh tay phía dưới bình bú. Đặt ngón nhẫn của bạn dưới cằm trẻ.
- Khi ngón nhẫn có lực cố định dưới cằm trẻ, khi trẻ bú bạn sẽ cảm thấy áp lực đẩy lại ngón tay bạn.
- Đẩy nhẹ nhàng cằm trẻ lên để giúp trẻ bú dễ dàng hơn.
- Trẻ cần cảm thấy thoải mái khi bú (Không gặp phải khó khăn khi ngậm núm vú và nuốt).
- Duy trì áp lực: nếu sau 1 phút chỉ có ít sữa chảy ra, cần xoay núm vú hoặc nén núm vú với lực nhẹ nhàng để phù hợp với phản xạ mút – nuốt của trẻ.
- Theo dõi dấu hiệu để biết khi nào bé sắp no hoặc nhu cầu ợ.
- Bê trẻ thẳng đứng hoặc để trẻ ngồi thẳng trong khoảng 20 phút sau khi ăn.
- Nâng đầu giường lên cao 20 độ để đầu trẻ luôn cao hơn dạ dày.

NVYT có thể tư vấn về cách cho trẻ bú đúng cách hoặc các phương pháp cho ăn thay thế và cai sữa nếu cần thiết. Nếu không thể cho con bú, mẹ của trẻ có thể vắt sữa mẹ vào bình sữa linh hoạt được thiết kế dành cho trẻ bị KHVM hoặc sử dụng thiết bị chuyên dụng như Máy cấp liệu Haberman hay bình sữa tùy chỉnh với sự kết hợp của núm vú và bộ phận chèn bình. Thiết bị này có một lỗ lớn, một vết cắt ngang hoặc khe hở trên núm vú sau đó bóp nhẹ phần chèn bình sữa, từ đó có thể dẫn đến dòng sữa chảy có kiểm soát, mặt khác khiến cho trẻ không né tránh việc bú do sợ hãi các thiết bị chuyên dụng gây ra [17].

1.5.6. Điều trị các vấn đề về thính giác

Trẻ em bị hở vòm miệng có nhiều khả năng phát triển một tình trạng gọi là tai dạng keo, nơi chất lỏng tích tụ trong tai. Điều này là do các cơ trong vòm miệng được kết nối với tai giữa. Nếu các cơ không hoạt động bình thường do khe hở, chất tiết dính có thể tích tụ trong tai giữa và có thể làm giảm thính lực [54]. Các ống Eustachian và ống tai ngoài có thể có góc cạnh hoặc khúc khuỷu, dẫn đến thực phẩm hoặc các chất gây ô nhiễm khác có thể tồn đọng lại. Tràn

dịch ở tại giữa sẽ làm ảnh hưởng tới hầu hết trẻ dưới 1 tuổi mà có KHVM chưa điều trị và có thể gây ra nhiễm trùng thường xuyên. Từ đó trẻ có thể bị điếc và làm trở ngại cho việc học phát âm và tiếng của trẻ.

Trẻ em sẽ được kiểm tra thính giác thường xuyên để kiểm tra xem có vấn đề gì không. Các vấn đề về thính giác có thể được cải thiện sau khi phẫu thuật và nếu cần chúng có thể được điều trị bằng cách đưa các ống nhựa nhỏ gọi là grommets vào màng nhĩ, điều này cho phép chất lỏng chảy ra khỏi tai. Đôi khi, máy trợ thính có thể được khuyến nghị sử dụng [17].

1.5.7. Chăm sóc nha khoa

Trẻ mắc dị tật KHMVM thường hình thành mem răng kém ở một số răng, đặc biệt là các răng gần khe hở. Trẻ em bị KHVM dễ bị sâu răng hơn, vì vậy điều quan trọng là phải khuyến khích trẻ thực hành vệ sinh răng miệng tốt và đi khám nha sĩ thường xuyên. Việc vệ sinh làm sạch vùng miệng và các bề mặt răng nhiều lần trong ngày sẽ hạn chế được bệnh sâu răng (súc miệng sau khi ăn, dùng gạc thấm nước lau sạch các bề mặt răng, tập dần cho trẻ tự chải răng khi có thể). Kiểm tra răng của trẻ thường xuyên, nếu phát hiện có lỗ sâu hoặc khuyết men cần đưa trẻ đến các cơ sở chăm sóc răng để được tư vấn và điều trị kịp thời. Để trẻ có thể nói tốt sau phẫu thuật ngoài việc giúp đỡ của bố mẹ thì cần có thêm sự giúp đỡ của các chuyên gia phát âm và các thiết bị hỗ trợ [26].

Điều trị chỉnh nha có thể được khuyến nghị cho trẻ để giúp cải thiện sự sắp xếp giữa các răng và hình dạng của răng. Các phương pháp này có thể bao gồm niềng răng hoặc các thiết bị nha khoa khác để giúp làm thẳng răng. Điều trị niềng răng thường bắt đầu sau khi mất hết răng sữa, nhưng có thể cần thiết trước khi ghép xương để sửa khe hở lợi [17]. Một số trường hợp cần tới bác sỹ ngay để được hỗ trợ máng bites hay MC neil. Ngoài ra trẻ nên tới khám bác sỹ nha khoa khi được 12 tháng tuổi, thậm chí có thể sớm hơn nếu gia đình muốn.

- Giai đoạn đầu tiên: Đặt khí cụ chỉnh nha Latham. Khi trẻ 3 tới 6 tuần tuổi, bác sỹ nha khoa sẽ lấy dấu cung răng trẻ và làm khí cụ trên

- Khi trẻ được 6 tới 12 tuần tuổi, trẻ sẽ được bác sỹ đeo khí cụ Latham và thủ thuật này thực hiện trong phòng mổ và gây mê.

Nếu trẻ mắc KHMVM, phẫu thuật ghép xương ổ răng rất quan trọng để tạo hình cung răng. Đặc biệt cần thiết đối với trẻ có chỉ định điều trị implant.

Ghép xương ổ răng có thể tiến hành sau khi kết thúc giai đoạn đầu của điều trị chỉnh nha-khi trẻ 8 đến 10 tuổi. Xương sẽ được lấy từ vùng hông và ghép vào phần mô mềm vào khoảng trống của xương ổ răng hàm trên. Vùng xương ghép sẽ được nuôi dưỡng và liên kết vững chắc với tổ chức xung quanh theo thời gian. Phẫu thuật viên cũng có thể thực hiện đồng thời các thủ thuật sửa môi và mũi trẻ trong quá trình phẫu thuật này.

1.5.8. Liệu pháp nói và ngôn ngữ

Vòm miệng cứng và mềm giúp ngăn cách khoang miệng và mũi. Khi phát âm bình thường các cơ ở vòm miệng mềm sẽ di kéo vòm miệng ra sau về phía họng và đóng kín đường thông lên mũi (van thanh hầu). Do vậy, không khí chỉ lưu thông trong miệng trẻ khi phát âm và chỉ có ba âm tiếng anh là “m”, ‘n’ và “ng” được thực hiện thông qua mũi [17].

Trẻ bị KHMVM có thể bị tổn thương thính giác và do đó, nếu trẻ không nghe được, trẻ không thể bắt chước âm thanh của lời nói. Vì vậy, ngay cả trước khi có được ngôn ngữ biểu đạt, em bé bị KHMVM vẫn có nguy cơ bị mất khả năng tiếp thu ngôn ngữ. Năm 2012, một nghiên cứu tổng quan đã thu thập dữ liệu từ 29 nghiên cứu khác nhằm so sánh những người bị KHMVM với một nhóm đối chứng trong các bài kiểm tra chức năng nhận thức. Dữ liệu được thu thập từ 1.546 người sút môi và 279.805 đối chứng. Kết quả chỉ ra rằng những người bị KHMVM hoạt động kém hơn đáng kể trên 7 lĩnh vực nhận thức, trong đó mức chênh lệch đáng kể nhất là trong lĩnh vực ngôn ngữ [9].

Phẫu thuật KHMVM sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ mắc các vấn đề về khả năng nói, nhưng trong một số trường hợp, trẻ bị KHMVM đã được phẫu thuật vẫn cần liệu pháp ngôn ngữ. Các chuyên gia về trị liệu ngôn ngữ sẽ đánh giá khả năng nói của trẻ nhiều lần khi chúng lớn hơn. Nếu có bất kỳ vấn đề nào, họ có thể đề nghị đánh giá thêm về cách vòm miệng hoạt động và làm việc với gia đình của trẻ để giúp trẻ phát triển giọng nói rõ ràng. Đôi khi có thể cần phải

phẫu thuật điều chỉnh thêm đôi với một số trẻ bị tăng luồng khí qua mũi khi chúng đang nói, dẫn đến nói giọng mũi [17].

1.5.9. Liệu pháp tâm lý

Trẻ nhỏ mắc dị tật KHMVM có nhiều mặt ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe tâm thần và sự phát triển về mặt xã hội. KHMVM có thể ảnh hưởng đến lòng tự trọng, kỹ năng xã hội và hành vi của một cá nhân. Một trẻ vị thành niên mắc dị tật KHMVM sẽ đối mặt với những thách thức điển hình mà hầu hết các bạn cùng trang lứa phải đối mặt, bao gồm các vấn đề liên quan đến lòng tự trọng, hẹn hò và sự chấp nhận của xã hội [28], [29]. Trong trường hợp này, thanh thiếu niên dễ mắc thêm các vấn đề khác vì họ không thể che giấu sự khác biệt trên khuôn mặt của mình so với các bạn cùng lứa tuổi. Trẻ trai vị thành niên thường đối mặt với các vấn đề liên quan đến các vấn đề liên quan đến sự rút lui, sự chú ý, suy nghĩ và nội tâm, và có thể phát triển chứng lo âu - trầm cảm và các hành vi quá khích [28]. Trẻ em gái vị thành niên có nhiều khả năng phát triển các vấn đề liên quan đến quan niệm về bản thân và ngoại hình. Những người bị KHMVM thường phải đối mặt với các mối đe dọa đến chất lượng cuộc sống của họ vì nhiều lý do bao gồm các mối quan hệ xã hội không thành công, ngoại hình xã hội lệch lạc và trải qua nhiều lần phẫu thuật.

Điều trị tâm lý là việc giúp trẻ hòa động với cuộc sống, loại bỏ cản trở về mặt cảm, tự ti mà bệnh tật có thể gây ra. Việc điều trị tâm lý phải được đưa lên hàng đầu, phải được điều trị gồm 2 giai đoạn trước và sau phẫu thuật. Các nhà tâm lý cần giúp cha mẹ trẻ có cái nhìn đúng đắn hơn, hiểu biết sâu hơn về các dị tật của trẻ, từ đó đưa ra các giải pháp giúp cha mẹ trẻ thực hiện tốt từ việc chăm sóc, cách cho ăn lúc trẻ chưa phẫu thuật cho đến việc giúp trẻ chuẩn bị tâm lý hoà nhập với các bạn cùng trang lứa. Gia đình trẻ cần hoàn toàn tuân thủ toàn bộ quá trình điều trị tâm lý, vì đây là việc kéo dài gồm nhiều giai đoạn, mất rất nhiều thời gian, và cần sự cố gắng của cha mẹ và đặc biệt là sự hợp tác của trẻ. Việc điều trị tâm lý cho cha mẹ cần thực hiện từ khi mẹ mang thai, luôn có cán bộ tâm lý giúp người mẹ vượt qua từng thời kỳ của thai nghén cũng như

sinh con sau này. Việc này cần sự hợp tác của rất nhiều chuyên khoa như bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ sản khoa, bác sĩ tâm lý.

1.6. Biện pháp phục hồi chức năng sau phẫu thuật

Một số biến chứng gặp phải sau mổ có thể ảnh hưởng xấu đến kết quả phẫu thuật nên công tác chăm sóc bệnh nhân mổ KHMVM rất quan trọng, cần được chuẩn bị từ trước mổ và duy trì sau mổ. Tiến hành theo dõi phục hồi chức năng phát âm sau khi mổ từ lúc trẻ 18 tháng tuổi, 6 tháng cần kiểm tra 1 lần. Quá trình trị liệu ngữ âm cho trẻ sẽ được bắt đầu từ khi phẫu thuật cho đến khi trưởng thành. Các thiếu hụt về chức năng của màn hầu sẽ bộc lộ và được phát hiện khi các cháu được 4 tuổi và được phẫu thuật vạt thành hầu khi có chỉ định trước khi trẻ đi học

Tiếp theo cho đến khi trẻ đến tuổi thanh niên sẽ cần được phát hiện và điều trị các rối loạn lệch lạc rang, xương hàm, do vậy ở tuổi này trẻ cần được khám đánh giá và điều trị về nắn chỉnh răng. Sau điều trị nắn chỉnh răng và phẫu thuật, các răng bị mất hay thiếu thẩm mỹ có thể được phục hình bằng răng giả, cầu răng hay chàm implant. Bác sĩ có thể sử dụng các lý cụ bịt lỗ thông mũi miệng để giúp trẻ có thể phát âm tốt hơn. Chăm sóc răng miệng đúng cách cần được duy trì để bảo đảm chức năng ăn nhai và tính thẩm mỹ. Nên thăm khám định kỳ răng miệng 6 tháng/lần để phát hiện và điều trị sớm các vấn đề phát sinh.

Như vậy việc điều trị cho trẻ em bị dị tật khe hở môi và/ hoặc vòm miệng là quá trình liên tục, lâu dài từ khi phát hiện ra bệnh đòi hỏi cần tư vấn trước sinh cho tới khi trẻ trưởng thành. Việc điều trị cần sự phối hợp và theo dõi chặt chẽ của các chuyên gia: phẫu thuật, âm ngữ trị liệu, nắn chỉnh răng, tai mũi họng, phẫu thuật chỉnh hình xương...

1.7. Dự phòng

KHM, KHVM ở trẻ sơ sinh không thể ngăn chặn được trong nhiều trường hợp, tuy nhiên vẫn có những biện pháp dự phòng nên được thực hiện để giảm

thiếu nguy cơ cho mẹ và bé. Việc dự phòng nên được gia đình, đặc biệt là người mẹ thực hiện trong quá trình mang thai.

1.7.1. Yếu tố di truyền, chẩn đoán phát hiện sớm

KHMVM được cho rằng là do di truyền với tỷ lệ khoảng 20-50% số trường hợp mắc. Nếu gia đình người bệnh có tiền sử có người thân trong dòng họ mắc dị tật KHMVM thì cần trao đổi với bác sĩ trước khi có kế hoạch mang thai. Bác sĩ có thể sẽ giới thiệu những nhà tư vấn di truyền nhằm giúp sản phụ và gia đình xác định nguy cơ đứa trẻ sinh ra có thể bị dị tật hay không.

Hầu hết các trường hợp KHMVM được phát hiện khi mới sinh và không cần xét nghiệm đặc biệt để chẩn đoán. Tuy nhiên, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, công nghệ trong siêu âm nhằm phát hiện sớm KHMVM trước khi trẻ chào đời ngày càng phát triển và trở nên phổ biến [31]. Chẩn đoán trước khi sinh thường dễ dàng hơn trong trường hợp KHMVM kết hợp so với dị tật KHVM riêng biệt. Các dị tật KHMVM thường được chẩn đoán trong 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ dựa trên hình chiếu giữa mặt và đầu của thai nhi qua siêu âm. Siêu âm trước khi sinh có thể chẩn đoán hầu hết các KHMVM. Riêng KHVM riêng biệt chỉ được phát hiện ở khoảng 5-7% thai nhi trong quá trình siêu âm trước khi sinh. Nếu chưa phát hiện ra KHM khi siêu âm trước khi sinh, việc khám sức khỏe vùng miệng, mũi và vòm họng có thể chẩn đoán KHMVM sau khi trẻ chào đời. Các nữ hộ sinh và các chuyên gia y tế nên kiểm tra trực quan miệng trẻ bằng cách ấn lưỡi trẻ xuống để có thể nhìn thấy toàn bộ miệng bằng đèn khò [32]. Đôi khi, các xét nghiệm khác có thể được tiến hành để tìm hiểu xem có bất kỳ bất thường nào khác hay không.

Hiện nay, chỉ cần sử dụng máy siêu âm 2D trong điều kiện thuận lợi chúng ta có thể chẩn đoán được một số bất thường của môi. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra những vượt trội của 3D so với 2D. Nghiên cứu của Tonni và cộng sự (2005) [91] cho thấy sự khác biệt hơn hẳn của siêu âm 3D trong chẩn đoán KHM đó là tỷ lệ phát hiện đạt 100%. Và theo tổng kết của Maarse và cộng sự (2010) [92] thì nếu tỷ lệ phát hiện trước sinh của siêu âm 2D dao động từ 9%-50% thì siêu âm 3D trội hơn hẳn từ 60%-100%.

Sự cải tiến nhanh chóng, trong những năm gần đây, các công cụ công nghệ để xác định kiểu gen và giải trình tự đã cho phép các nhà nghiên cứu tiếp cận các nghiên cứu toàn bộ về bộ gen. Mục đích là để xác định càng nhiều gen nhạy cảm càng tốt, trong khi thách thức là thu thập và phân tích tập dữ liệu đủ lớn để cung cấp sức mạnh thống kê cần thiết. Phương pháp tiếp cận nghiên cứu liên kết toàn bộ gen (GWAS) là một kỹ thuật lập bản đồ gián tiếp, có thể xác định các đa hình liên quan, trong khi các nghiên cứu về giải trình tự gen / exome (WES / WGS) tập trung hơn vào các đột biến gen hiếm gặp.

Bảng 1.1. Nghiên cứu phân tích toàn bộ gen với nghiên cứu dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Gen, nhóm gen	Phương pháp phát hiện	Tham khảo
Đã được xác nhận: Ít nhất có 2 nghiên cứu độc lập xác nhận tương đương		
<i>IRF6</i>	GWA, LD, L, M	Zucchero et al., 2004; Rahimov et al., 2008; Birnbaum et al., 2009
8q24 locus	GWA, LD	Birnbaum et al. 2009; Grant <i>et al.</i> , 2009; Beaty et al. 2010
<i>VAX1</i>	GWA, LD	Mangold et al., 2010; Beaty et al., 2010
Ít nhất một nghiên cứu với dữ liệu thuyết phục		

1.7.2. Sử dụng vitamin trong quá trình mang thai

Một nghiên cứu đã chỉ ra có sự tác động tích cực của axit folic (vitamin B9) trong việc giảm tỷ lệ mắc KHM ở trẻ em trong thai kỳ của người mẹ [33]. Cơ chế đằng sau việc bổ sung folate có lợi là do folate đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp và methyl hóa DNA và góp phần vào cả sự phát triển và biểu hiện gen [34]. Phụ nữ trước và trong khi mang thai nên dùng từ 0,4mg đến 1mg axit folic mỗi ngày và nên uống ít nhất là từ 1 tháng trước khi mang thai. Axit folic có nhiều trong rau xanh, cam quýt và tất cả các loại ngũ cốc. Ăn những thức ăn này sẽ góp phần làm tăng lượng axit folic trong cơ thể. Những lưu ý khi sử dụng axit folic: Không được dùng axit folic với liều quá

cao, trừ khi có những chỉ định cụ thể, vì sẽ có thể gây tổn thương thần kinh do tăng bài tiết kẽm và làm thiếu hụt B12. Một số thuốc ngừa thai có thể làm giảm lượng axit folic (như Depo Provera) do đó sau khi ngừng uống những loại thuốc này cần phải bổ sung axit folic cho cơ thể. Tránh dùng các thuốc kháng axit folic như Dilantin (phenytoin), Methotrexate (L-glutamic acid: thuốc điều trị ung thư, viêm đa khớp dạng thấp v.v...) trước và trong khi mang thai vì sẽ làm giảm lượng axit folic trong cơ thể [35].

1.7.3. Không sử dụng các chất kích thích hoặc tiếp xúc với hóa chất độc hại trong giai đoạn mang thai

KHM các bất thường bẩm sinh khác có liên quan đến tình trạng thiếu oxy ở mẹ do mẹ hút thuốc [36], ước tính tỷ lệ KHM do hút thuốc trong giai đoạn đầu thai kỳ là 6,1%. KHVM xảy ra rất sớm trong thời kỳ mang thai và do đó việc ngừng hút thuốc ngay sau khi nhận biết có thai không có khả năng làm giảm phơi nhiễm trong thời gian quan trọng [37]. Mẹ lạm dụng rượu cũng có liên quan đến KHMVM do ảnh hưởng đến các tế bào mào thần kinh sọ não. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng vẫn chưa được biết đến rõ ràng [38].

1.7.4. Chuẩn bị sức khỏe tốt và không tự ý sử dụng thuốc

Để phòng tránh dị tật ở thai nhi, cha mẹ chuẩn bị sức khỏe tốt trước khi có thai. Trong thời gian mang thai, bà mẹ cần chế độ dinh dưỡng nghỉ ngơi hợp lý, sử dụng thuốc hợp lý theo chỉ dẫn của bác sĩ và khám thai định kỳ. Khi có bất cứ dấu hiệu hay nghi vấn gì nên đến các cơ sở y tế thăm khám để luôn chắc chắn bé đang trong một thai kỳ khỏe mạnh. Tư vấn trước sinh là việc làm cần thiết giúp ngay sau khi sinh ra cha mẹ đã có kiến thức chăm sóc, nuôi dưỡng, biết cách sử dụng các loại bú đặc biệt giúp trẻ ăn uống dễ dàng, tránh sặc, giảm các bệnh về tai mũi họng, sớm đạt được cân nặng và các mốc sức khỏe để tiến hành phẫu thuật và các bước điều trị toàn diện tiếp theo.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1

Trẻ em dị tật KHM và KHVM đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương Hà Nội.

Cha, mẹ, ông, bà của trẻ em có dị tật KHMVM.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Trẻ em có KHM, KHVM đơn thuần hoặc kết hợp. Không phân biệt nam/nữ, dân tộc.
- Trẻ nhỏ hơn hoặc bằng 15 tuổi, phải có người chăm sóc trực tiếp đi cùng (cha, mẹ, ông, bà).

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ em dị tật KHM và KHVM có cha mẹ bị các bệnh tật liên quan đến bệnh lý về tâm thần, thần kinh.
- Không tự nguyện tham gia nghiên cứu và/hoặc không được sự đồng ý của ông bà, đặc biệt là cha mẹ trẻ.
- Cha, mẹ, ông, bà không liên lạc được bằng điện thoại
- Trẻ em có bệnh cấp tính kèm theo (bệnh lý về tim mạch, nhiễm trùng cấp tính không thể thực hiện phẫu thuật được)

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2

Trẻ em dị tật KHMVM đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương Hà Nội và trong gia đình có người từng mắc dị tật KHMVM.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Trẻ em có KHM đơn thuần.
- Trẻ em có KHVM đơn thuần.
- Trẻ em có KHM và KHVM kết hợp.
- Trẻ em dưới 15 tuổi, phải có người chăm sóc trực tiếp đi cùng (gia đình,

cha mẹ, ông bà)

- Cha mẹ ông, bà trẻ đồng ý lấy máu xét nghiệm gen

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ em > 15 tuổi có KHM và/hoặc KHVM chưa phẫu thuật.
- Trẻ em dị tật KHM và/hoặc KHVM có cha mẹ bị các bệnh tật liên quan đến bệnh lý về tâm thần, thần kinh.

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 3

Trẻ em dị tật KHM và/hoặc KHVM đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương Hà Nội.

Cha/ mẹ, ông, bà của trẻ em có dị tật KHM và hoặc KHVM.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Trẻ em có KHM, KHVM đơn thuần hoặc kết hợp.
- Trẻ em dưới 15 tuổi, phải có người chăm sóc trực tiếp đi cùng (cha mẹ, ông bà).
- Cha, mẹ, ông, bà, bà phải liên hệ bằng điện thoại được.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ em dị tật KHM và KHVM có cha mẹ bị các bệnh tật liên quan đến bệnh lý về tâm thần, thần kinh.
- Không tự nguyện tham gia nghiên cứu và/ hoặc không được sự đồng ý của ông bà, đặc biệt là cha mẹ trẻ.
- Trẻ em có bệnh cấp tính kèm theo

2.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2021.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung Ương, Hà Nội.

2.4 Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021).

2.4.1.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.4.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ hiện mắc [98]:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-p}{p\varepsilon^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu;

p: Tỷ lệ ước đoán quần thể $p=0,07$ (Tỷ lệ trẻ có dị tật KHM 1 bên đến khám và điều trị tại bệnh viện đại học Y Hải Phòng năm 2017)

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$;

ε : Sai số tương đối mong muốn chọn $\varepsilon = 0,52$.

Với các giá trị đã chọn, cỡ mẫu là 189 trẻ, trên thực tế chúng tôi đã nghiên cứu 196 trẻ em.

- Phương pháp chọn mẫu:

- + Chọn mẫu thuận tiện/ chủ đích cho đến khi đủ số mẫu nghiên cứu.
- + Chọn tất cả các bệnh nhân đến khám và được chẩn đoán xác định KHMVM tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung Ương Hà Nội.

- Phương pháp thu thập số liệu:

+ Tất cả các cha mẹ trẻ có KHM và/hoặc KHVM đưa trẻ đến bệnh viện khám sẽ được phỏng vấn trực tiếp bằng bộ câu hỏi có sẵn. Các câu hỏi được biên soạn với các câu trả lời cho trước rất thực tế cho cha mẹ cũng như gia đình. Trường hợp bệnh nhân ở quá xa không thể tiếp xúc phỏng vấn trực tiếp có thể gửi bảng câu hỏi qua đường bưu điện, phỏng vấn trực tiếp qua điện thoại hoặc mạng xã hội.

+ Nội dung bộ câu hỏi luôn công khai, thống nhất trên một mẫu chung với các câu trả lời có sẵn, cha mẹ trẻ chỉ cần tích V hoặc X vào câu trả lời tương

ứng. Các câu trả lời luôn thực tế, không có câu hỏi liên quan đến các vấn đề nhạy cảm, đặc biệt là các yếu tố tôn giáo, văn hoá, vùng miền.

2.4.1.3. Nội dung nghiên cứu

- Tất cả các cha mẹ có con mắc dị tật KHM và/ hoặc KHVM được phỏng vấn về kiến thức, thái độ, hành vi, sự hiểu biết về điều trị và cách chăm sóc trẻ. Thông qua các phương pháp phân tích, tính toán tỷ suất chênh OR giữa các yếu tố nguy cơ để xác định vai trò của các yếu tố dịch tễ liên quan, gồm một số yếu tố.

- + Phân bố hình thái dị tật KHM và/hoặc KHVM theo giới tính của trẻ
- + Độ tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp, thu nhập của cha mẹ trẻ
- + Môi trường sống của mẹ trẻ đặc biệt trong thời kỳ đầu của thai nghén
- + Thói quen sinh hoạt của gia đình
- + Tiền sử gia đình mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM
- + Mẹ trẻ lúc mang bầu có bất thường
- + Tiền sử thai sản đặc biệt trong 3 tháng đầu
- + Những vấn đề trẻ bị dị tật KHM và/hoặc KHVM gặp phải
- + Cha mẹ đã làm gì để hỗ trợ quá trình chăm sóc trẻ
- + Các bệnh kèm theo thường gặp ở trẻ

2.4.1.4. Các biến số trong nghiên cứu

Bảng 2.1. Các chỉ số, biến số và phương pháp thu thập

STT	Tên biến	Định nghĩa	Phân loại	Cách thu thập
Thông tin của cha mẹ				
1	Tuổi	Cha mẹ trả lời, đơn vị: Năm	Biến nhị phân	Phỏng vấn trực tiếp
2	Học vấn	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến thứ hạng	Phỏng vấn trực tiếp
3	Nghề nghiệp	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp

4	Thu nhập	Cha mẹ trả lời cụ thể	Định lượng	Phỏng vấn trực tiếp
5	Tiền sử gia đình	Cha mẹ trả lời cụ thể: Có/Không	Biến nhị phân	Phỏng vấn trực tiếp
6	Thói quen sinh hoạt	- Nguồn nước sử dụng: Nước máy; Nước giếng khoan; Nước mưa, máng lằn; Nước suối sông hồ tự nhiên; máy lọc nước - Tình trạng sinh hoạt của chồng: Hút thuốc; Uống rượu; Cả hút thuốc và uống rượu	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
7	Nguyên nhân có thể gây bệnh	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
8	Thời gian có thể mắc bệnh	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
9	Điều kiện phẫu thuật cho trẻ	Cha mẹ trả lời cụ thể: -Điều kiện cân nặng -Điều kiện tuổi	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
10	Bác sĩ điều trị cho trẻ	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
11	Nguồn thông tin	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
12	Cảm nhận của cha mẹ	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
Thông tin của trẻ				

13	Tuổi	Cha mẹ trả lời cụ thể Đơn vị: tháng/năm	Biến định lượng	Phỏng vấn trực tiếp
14	Giới tính	Cha mẹ trả lời cụ thể: Nam/Nữ	Biến nhị phân	Phỏng vấn trực tiếp
15	Hình thái dị tật	Cha mẹ trả lời cụ thể: KHMVM đơn thuần/KHMVM kết hợp	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
16	Thời gian mắc bệnh trong thai kỳ	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
17	Thời gian phát hiện dị tật	Cha mẹ trả lời cụ thể	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
18	Tình trạng căng thẳng/stress	Cha mẹ trả lời cụ thể: Có/Không	Biến nhị phân	Phỏng vấn trực tiếp
19	Khó khăn của trẻ	Cha mẹ trả lời cụ thể: Bú/Ăn; Lời nói; Kỳ thị; Hạn chế giao tiếp; Bệnh nhiễm trùng	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
20	Bệnh mắc phải kèm theo	Viêm tai giữa, viêm mũi họng; Viêm nhiễm, cảm lạnh, hắt hơi, sổ mũi; Giọng mũi hở, mặt nhăn khi phát âm; Sâu răng, lệch lạc răng và hàm; Mặt mắt cân đối, thăm mỹ kém; Bệnh về dạ dày; Viêm phổi; Suy giảm trí tuệ	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp
21	Biện pháp hỗ trợ chăm sóc	Cha mẹ trả lời cụ thể: Hỗ trợ cho ăn/bú; Hỗ trợ	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp

		chăm sóc; Răng miệng; Dinh dưỡng		
22	Biện pháp phòng bệnh	Cha mẹ trả lời cụ thể các biện pháp phòng bệnh: Giữ ấm; Rửa mũi thường xuyên; Vệ sinh nhà ở; Kinh nghiệm dân gian	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp

2.4.1.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án thông qua bệnh án nghiên cứu
- Phỏng vấn trực tiếp cha/mẹ trẻ. Phỏng vấn trực tiếp, nguyên tắc phỏng vấn đối tượng nghiên cứu. Khi phỏng vấn kết hợp với quan sát dị tật của trẻ, quan sát các động tác, hay thói quen xấu của trẻ có liên quan đến vấn đề chăm sóc trẻ của gia đình.

2.4.1.6. Các chỉ số đánh giá

- + Tỷ lệ phân bố theo nhóm tuổi
- + Tỷ lệ phân bố theo giới
- + Tỷ lệ phân bố theo địa dư
- + Tỷ lệ trẻ mắc dị tật theo hình thái dị tật KHM và/hoặc KHVM
- + Tỷ lệ phân bố thói quen sinh hoạt của gia đình
- + Tỷ lệ phân bố tiền sử gia đình mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM
- + Tỷ lệ phân bố tiền sử thai sản đặc biệt trong 3 tháng đầu
- + Tỷ lệ phân bố vấn đề trẻ bị dị tật KHM và/hoặc KHVM gặp phải
- + Tỷ lệ phân bố các biện pháp hỗ trợ quá trình chăm sóc trẻ của cha mẹ
- + Tỷ lệ các bệnh kèm theo thường gặp ở trẻ
- + Tỷ lệ hiểu biết đúng, không đúng về nguyên nhân gây bệnh

$$\text{Tỷ lệ hiểu đúng (\%)} = \frac{a}{b} \times 100$$

Trong đó a là số trả lời đúng, b là tổng số người phỏng vấn

- + Tỷ lệ bà mẹ bị bệnh trong 3 tháng đầu thai nghén

- + Tỷ lệ bà mẹ sống trong các khu công nghiệp hóa chất
- + Tỷ lệ hiểu đúng, không đúng về cách thức chăm sóc trẻ.
- + Tỷ lệ dùng thức ăn hợp lý của đối tượng nghiên cứu.
- + Tỷ lệ dùng thức ăn, cách chăm sóc của đối tượng nghiên cứu.
- + Tỷ lệ thực hành đúng, sai về cách chăm sóc, cho ăn cho trẻ.
- + Tỷ lệ thực hành đeo khí cụ hỗ trợ phẫu thuật.

2.4.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2: *Xác định đa hình gen MTHFR (C677T và A1298C) ở trẻ em dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng.*

2.4.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả, thực nghiệm tại labo.

2.4.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ hiện mắc:

Công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu mô tả tính theo công thức của S.K.Luanga và Lemeshow [99]:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-p}{p\varepsilon^2}$$

Trong đó: $1-\alpha/2 = 0.95$; $\varepsilon = 0,10$; $p = 95\%$; n là số lần thực nghiệm cần thực hiện, tính được bằng 21, chúng tôi lấy số tròn là 25.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn ngẫu nhiên trẻ em đến khám và được chẩn đoán xác định KHM và/hoặc KHVM tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung Ương, Hà Nội, trẻ có tiền sử gia đình mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM.

- Tiêu chuẩn chọn chọn mẫu

- + Trẻ có KHMVM đơn thuần hoặc kết hợp.
- + Trẻ nhỏ hơn hoặc bằng 15 tuổi, phải có người chăm sóc trực tiếp đi cùng (gia đình, cha mẹ, ông bà).
- + Trẻ có tiền sử gia đình mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM.

- Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ nhỏ hơn hoặc bằng 15 tuổi có dị tật KHM và/hoặc KHVM nhưng chưa phẫu thuật.

- Trẻ em dị tật KHM và/hoặc KHVM có cha mẹ bị các bệnh tật liên quan đến bệnh lý về tâm thần, thần kinh không đảm bảo tiêu chuẩn của người giám hộ để ký đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

- Phương pháp thu thập số liệu:

+ Tất cả cha mẹ có trẻ dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng đưa trẻ đến Bệnh viện khám sẽ được tư vấn về cách thức, mục đích lấy máu, quy trình xét nghiệm gen của trẻ.

+ Nội dung xét nghiệm phải luôn công khai, minh bạch rõ ràng.

+ Ngay lập tức dừng lấy máu cũng như xét nghiệm cho trẻ khi có ý kiến phản hồi không đồng ý của gia đình trẻ.

2.4.2.3 Nội dung nghiên cứu:

- Máu của trẻ sẽ được xét nghiệm đa hình gen tại bộ môn Y sinh học – Di truyền Đại học Y Hà Nội

- Xác định đa hình gene MTHFR trong các mẫu máu của trẻ thuộc nhóm đối tượng nghiên cứu.

2.4.2.4. Các biến số trong nghiên cứu

Xác định nồng độ DNA sau tách chiết.

- Mô tả đặc điểm đa hình gen MTHFR ở trẻ KHM và/hoặc KHVM bằng kỹ thuật Real-time PCR.

+ Kiểu gen của hai đa hình C677T và A1298C gen MTHFR

2.4.2.5. Các chỉ số đánh giá trong nghiên cứu

+ + Lượng DNA thu được từ các mẫu; Độ tinh sạch của DNA+ Tỷ lệ phân bố kiểu hình

+ Tỷ lệ phân bố kiểu hình theo giới tính (%)

+ Tỷ lệ đa hình gen (%)

+ Tỷ lệ phân bố kiểu gen (%)

+ Tỷ lệ kết hợp kiểu gen (%)

- + Tần số alen đa hình
- + Tỷ lệ phân bố kiểu gen và kiểu hình (%)

2.4.3. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3: Đánh giá kết quả phẫu thuật và phục hồi chức năng cho trẻ em dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng.

2.4.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng.

2.4.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Tiến hành đánh giá trên 196 trẻ mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM được thu nhận vào nghiên cứu theo mục tiêu 1.

- Phương pháp chọn mẫu:

+ Chọn tất cả các bệnh nhân đến khám và được chẩn đoán xác định KHMVM tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung Ương Hà Nội.

- Tiêu chuẩn chọn chọn mẫu

- + Đúng trong độ tuổi nghiên cứu.
- + Tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- + Cha mẹ (ông, bà) phải liên hệ được bằng điện thoại

- Tiêu chuẩn loại trừ

- + Trẻ em > 15 tuổi.
- + Không tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- + Không được sự đồng ý của ông bà gia đình, đặc biệt là cha mẹ trẻ.
- + Không thể liên hệ được với gia đình trẻ sau phẫu thuật

- Phương pháp thu thập số liệu:

+ Tất cả các cha mẹ trẻ có KHM và/hoặc KHVM đưa trẻ đến bệnh viện khám sẽ được phỏng vấn trực tiếp bằng bộ câu hỏi có sẵn. Các câu hỏi được biên soạn với các câu trả lời cho trước rất thực tế cho cha mẹ cũng như gia đình. Trường hợp bệnh nhân ở quá xa không thể tiếp xúc phỏng vấn trực tiếp có thể gửi bảng câu hỏi qua đường bưu điện, phỏng vấn trực tiếp qua điện thoại hoặc mạng xã hội.

+ Nội dung bộ câu hỏi luôn công khai, thống nhất trên một mẫu chung với các câu trả lời có sẵn, cha mẹ trẻ chỉ cần tích V hoặc X vào câu trả lời tương

ứng. Các câu trả lời luôn thực tế, không có câu hỏi liên quan đến các vấn đề nhạy cảm, đặc biệt là các yếu tố tôn giáo, văn hoá, vùng miền.

2.4.3.3. Nội dung nghiên cứu

Khám cho trẻ sau phẫu thuật kết hợp phỏng vấn tất cả bà mẹ có con KHMVM điều trị tại bệnh viện nhằm đánh giá kết quả điều trị sau phẫu thuật.

- + Phương pháp phẫu thuật
- + Biến chứng sau mổ
- + Tình trạng vạt da
- + Sẹo mổ
- + Kết quả phát âm của trẻ
- + Đánh giá khả năng ăn nhai của trẻ sau phẫu thuật
- + Đánh giá tỷ lệ trẻ mắc các bệnh nhiễm trùng kèm theo
- + Thời gian điều trị tâm lý cho trẻ
- + Trẻ hòa nhập với cộng đồng sau phẫu thuật

2.4.3.4. Các biến số trong nghiên cứu

Bảng 2.2. Các chỉ số, biến số và phương pháp thu thập

STT	Tên biến	Định nghĩa	Phân loại	Cách thu thập
1	Biến chứng	Sự tiến triển không thuận lợi hoặc hậu quả của cuộc phẫu thuật	Biến danh mục	Thăm khám
2	Vạt da	Là một khối tổ chức có mạch máu nuôi dưỡng, đảm bảo có thể xoay chuyển tại chỗ với giải phẫu bình thường trên cơ thể	Biến danh mục	Thăm khám
3	Sẹo mổ	Là các mô xơ dày thay thế cho các mô lành bị tổn thương sau phẫu thuật	Biến danh mục	Thăm khám
4	Khả năng phát âm	Cách đọc một từ hay ột câu nào	Biến danh mục	Thăm khám, Hỏi bệnh
5	Khả năng nhai	BN trả lời cụ thể: Được tốt; Sặc khi ăn; Không ăn nhai được	Biến danh mục	Thăm khám, phỏng vấn
6	Bệnh nhiễm trùng	BN trả lời có hoặc không	Biến nhị phân	Thăm khám Phỏng vấn
7	Hòa nhập cộng đồng	BN trả lời cụ thể: Tự tin; Hòa đồng thích thú; Rụt rè tự ti khép mình	Biến danh mục	Phỏng vấn trực tiếp

2.4.3.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Khám cho trẻ sau phẫu thuật để đánh giá kết quả điều trị
- Phỏng vấn trực tiếp cha/mẹ trẻ. Khi phỏng vấn kết hợp với quan sát đi tạt của trẻ, quan sát các động tác, hay thói quen xấu của trẻ có liên quan đến vấn đề chăm sóc trẻ của gia đình.

2.4.3.6. Các chỉ số đánh giá

- + Tỷ lệ phẫu thuật thành công như vết mổ khô, liền tốt, không nhiễm trùng, chảy máu
- + Tỷ lệ trẻ có biến chứng tại lần khám đánh giá sau mổ 1 tuần như nhiễm trùng, bục vết mổ, tuột vải mũi chỉ khâu
- + Tỷ lệ trẻ có vạt da được nuôi dưỡng tốt và vạt da hoại tử sau mổ 1 tuần.
- + Tỷ lệ sẹo liền tốt, thẩm mỹ tốt, sẹo co kéo nhẹ và sẹo to mất thẩm mỹ sau mổ 1 tháng và sau 6 tháng.
- + Tỷ lệ trẻ không phát âm được, ngọng và có cải thiện khả năng phát âm sau mổ 1 tháng và sau 6 tháng.
- + Tỷ lệ trẻ không ăn nhai được, sặc khi ăn và ăn nhai tốt sau mổ 1 tháng và sau 6 tháng.
- + Tỷ lệ trẻ có mắc bệnh nhiễm trùng sau mổ 1 tháng và sau 6 tháng.
- + Tỷ lệ trẻ có thái độ tích cực hòa nhập với cộng đồng sau phẫu thuật.
- + Đánh giá hiệu quả điều trị (HQĐT) trước và sau phẫu thuật theo công thức:

$$HQĐT = \frac{|p_1 - p_2|}{p_1} \times 100\%$$

Trong đó: HQĐT: là chỉ số hiệu quả điều trị; p_1 : là tỷ lệ % sau phẫu thuật 1 tháng; p_2 : là tỷ lệ % sau phẫu thuật 6 tháng

2.5. Thu thập số liệu

2.5.1. Thu thập và xử lý mẫu máu của mục tiêu 2

- Thu thập mẫu: 3 ml máu lấy từ tĩnh mạch bệnh nhân được chứa vào ống chuyên dụng chứa sẵn EDTA chống đông, đảm bảo không bị nhiễm bẩn và không bị lẫn các mẫu với nhau.

- Cách bảo quản: Mẫu được bảo quản trong điều kiện $-20\text{ }^\circ\text{C}$ cho đến khi được sử dụng.

- Kí hiệu mẫu: Ống chứa máu phải có đầy đủ thông tin: mã bệnh nhân, tên, tuổi, ngày lấy mẫu.

2.5.1.1 Tách chiết DNA theo kit DNA-express

- DNA được tách chiết theo kit DNA – express (Lytech- Nga, IVD) với quy trình gồm các bước như sau:

- + Lấy 1ml máu tươi chống đông bằng EDTA.
- + Ly tâm 1300 vòng/phút, nhiệt độ thường (20 °C) trong 5 phút.
- + Loại bỏ dịch nổi.
- + Ủ ở nhiệt độ - 20 °C trong 40 phút.
- + Rã đông ở nhiệt độ thường.
- + Cho thêm thể tích kit tách bằng thể tích máu. (Tuy nhiên ở bước này chúng tôi có cải tiến nhằm giảm thể tích của hóa chất tách chiết, góp phần giảm giá thành mà vẫn đảm bảo chất lượng)
- + Tiến hành Vortex trong thời gian 10 giây.
- + Ủ ở 99 °C trong 25 phút.
- + Ly tâm 1300 vòng/phút trong 20 phút.
- + Hút dịch nổi sang eppendor sạch và vô trùng loại 1,5 ml. Bảo quản ở - 20°C.

2.5.1.2. Kiểm tra chất lượng DNA bằng phương pháp đo mật độ quang

Mục đích: định lượng và kiểm tra độ tinh sạch của DNA.

Nguyên lý: Dựa vào sự hấp thụ cực đại của một chất ở một bước sóng nhất định. Acid nucleic hấp thụ mạnh ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 260nm. Vì vậy, giá trị mật độ quang học ở bước sóng 260nm cho phép xác định nồng độ DNA. Đồng thời ở bước sóng 280nm thì protein hấp thụ cực đại, dựa vào đó để kiểm tra độ tinh sạch của DNA. DNA gọi là tinh sạch khi tỷ số $OD_{260nm}/280nm = 1,8 - 2$.

Tiến hành: Sử dụng máy quang phổ Nanodrop 2000 để đo nồng độ và tính toán độ tinh sạch của DNA tách được (Hình 2.2).



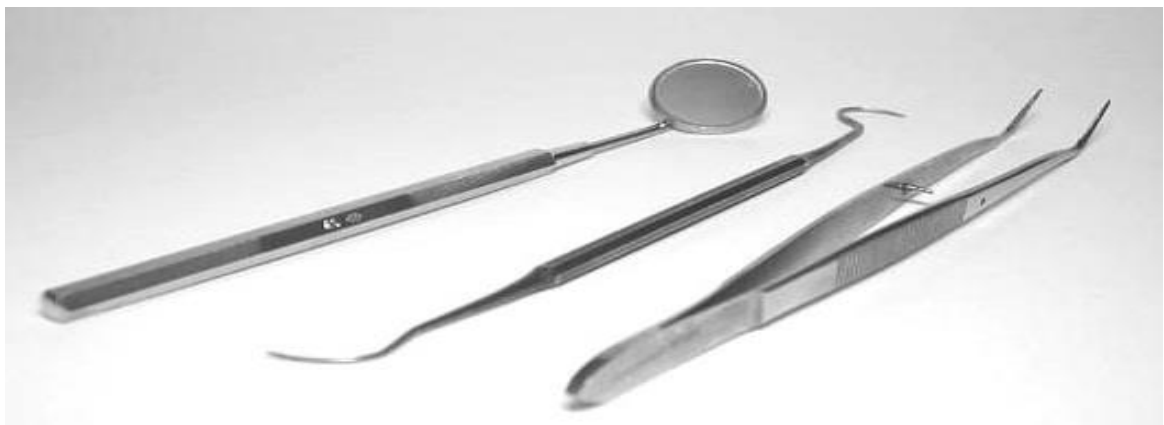
Hình 2.1. Máy đo quang phổ Nanodrop 2000

- + Chọn bước sóng 260nm, là bước sóng hấp thụ cực đại của acid nucleic.
- + Nhỏ 2µl dung dịch TE hoặc nước cất lên đầu đo cảm ứng (chứng blank).
- + Lau khô bề mặt đầu đo cảm ứng bằng giấy thấm.
- + Lấy 2µl dung dịch DNA/1 mẫu để đo.
- + Kết quả: kết quả đo được kết nối với hệ thống máy vi tính thể hiện bằng đồ thị độ hấp thụ và các thông số ở các bước sóng 260nm, 280nm.

Các mẫu được đo ở bước sóng 260 nm và 280nm, mỗi mẫu DNA được đo ít nhất 2 lần và lấy giá trị trung bình để xác định nồng độ DNA của mẫu.

2.5.2. Phương tiện, vật liệu nghiên cứu

2.5.2.1. Công cụ nghiên cứu của mục tiêu 1: Bệnh án nghiên cứu (Phụ lục đính kèm)



Hình 2.2. Bộ dụng cụ khám răng

2.5.2.2. Phương tiện, vật liệu nghiên cứu của mục tiêu 2

Vật liệu sẽ được dùng cho kỹ thuật Real-time PCR xác định đa hình C677T và A1298C gen MTHFR ở trẻ KHMVM:

- **Trang thiết bị:** Máy luân nhiệt; Máy ly tâm (Máy spindown); Máy ly tâm: dùng cho tube 0,2ml; Máy vortex; Máy ly tâm lạnh, máy real-time PCR CFX96, Biorad.

+ Tủ an toàn sinh học cấp II; Tủ hút pha Master Mix; Tủ lạnh (Bảo quản sinh phẩm 2 - 8⁰C); Tủ âm sâu (Lưu mẫu, bảo quản sinh phẩm)

+ Giá treo các loại pipette tự động; Pipette tự động, đầu tips có filter lọc tương ứng, giá đựng đầu tips, găng tay cao su không có bột tan, trang phục bảo hộ riêng; Ống eppendorf: Các loại (0,5ml; 1,5ml,...)

+ Tủ đựng tài liệu, hồ sơ, sổ sách; Hệ thống máy tính kết nối với máy Real-time PCR.

- **Hóa chất:** Tách DNA bằng bộ kit DNA Express - Blood của hãng Lytex (Nga); PCR bằng bộ kit Folety cũng của hãng Lytex (Nga) với hai đa hình C677T và A1298C đã được cấp chứng nhận IVD.

- **DNA khuôn mẫu:** Được tách chiết từ mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân.

2.5.2.3. Quy trình tiến hành phản ứng Real-time PCR

Bước 1. Lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Bước 2. Lấy mẫu và tách chiết DNA

- **Lấy mẫu:** Lấy 2ml máu tĩnh mạch ngoại vi, chống đông bằng EDTA.

- **Tách chiết DNA:** Mẫu máu tĩnh mạch ngoại vi được tách bằng bộ kit ADN - Express của hãng Lytech, Nga.

- **Quy trình thực hiện:**

Bước 1: Lấy 550 μ l máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA trộn với 550 μ l kit tách.

Bước 2: Vortex trong 10 giây.

Bước 3: Ủ ở 99⁰C trong 20 phút.

Bước 4: Ly tâm 14.000 vòng/phút trong 20 phút.

Bước 5: Hút lấy dịch nổi.

Bước 6: Bảo quản DNA thu được ở 4⁰C trong 2 tháng hoặc ở -20⁰C.

DNA được kiểm tra độ tinh sạch và hàm lượng bằng máy đo quang phổ Nano-Drop 2000 với mẫu đối chứng (2 μ l nước cất). DNA gọi là tinh sạch khi

tỷ số $OD_{260nm}/280nm = 1,8 - 2$.

- Tiến hành phản ứng *Real-time PCR*

+ Thành phần kit và mẫu phản ứng

Chứng 1: Đồng hợp tử bình thường

Chứng 2: Dị hợp tử

Chứng 3: Đồng hợp tử đa hình

Chứng 0: Nước cất

Các eppendorf 0,2ml đã mix sẵn (Master mix)

+ Mix mẫu: Cho 5 μ l DNA vào các tuyp 0,2 ml đã mix sẵn, hút 5 μ l từng chứng cho vào các tuyp đánh số chứng tương ứng. Ly tâm nhẹ 1500-3000 vòng/phút x 3 - 5 giây.

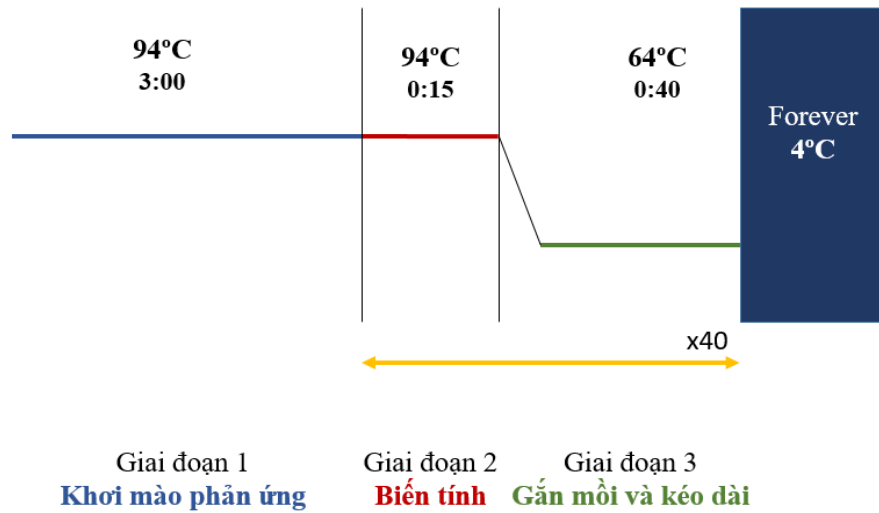
Bảng 2.3. Thành phần trong một mẫu phản ứng Realtime PCR

Thành phần		Số lượng
Master mix (Lấy 20 μ l sau trộn)	PCR đệm	17,5 μ l
	Môi: Alen thường (C677 hoặc A1298) hoặc alen đột biến (T677 hoặc C1298)	2,5 μ l
	Taq polymerase	0,2 μ l
	DNA	5 μ l
Tổng (Master mix + DNA)		25 μl

Bảng 2.4. Trình tự môi

Đa hình	Trình tự môi xuôi (Forward primer)	Trình tự môi ngược (Reverse primer)	PCR (pb)
MTHFR C677T	5-TGC TGT TGG AAG GTG CAA GAT-3	RW 5-GCG TGA TGA TGA AAT CGG-3	226
		RM 5-GCG TGA TGA TGA AAT CGA-3	226
MTHFR A1298C	5-CCTTTGGGGC GCTGAAGGACTA CTAC-3	RW5-CAAAGGACTTCAAAGACAGTC-3	120
		RM 5-GGTAAAGAACAAGACTTCA- AAGACACTGTG-3	127

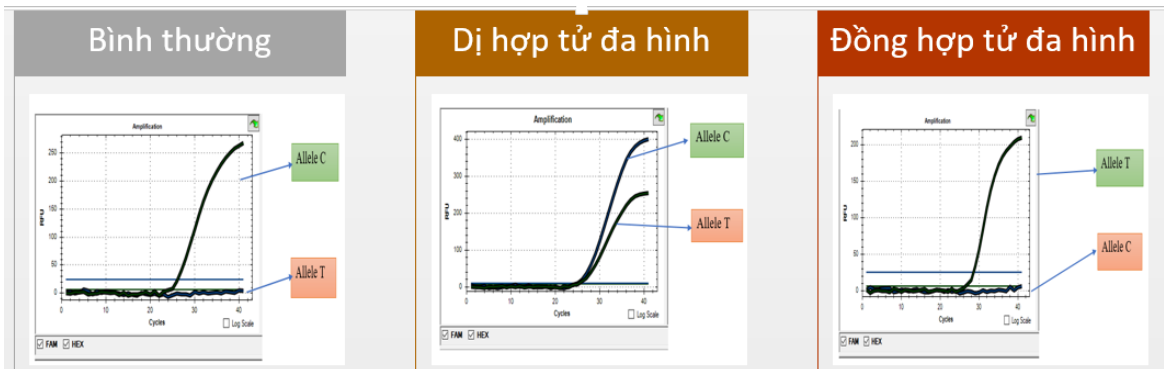
➤ *Chu trình luân nhiệt*



Hình 2.3. Chu trình luân nhiệt của phản ứng Realtime PCR

➤ *Phân tích kết quả*

- Mỗi ô mẫu sẽ hiện 2 đồ thị FAM và HEX
- Hex - Allele 1 - Alen bình thường
- Fam - Allele 2 - Alen đột biến



Hình 2.4. Minh họa cách xác định kiểu gen theo kết quả Realtime PCR

Ghi chú:

- Hex (xanh lá cây): Alen bình thường
- Fam (xanh nước biển): Alen đột biến

2.6. Phương pháp nhập và phân tích số liệu

Các số liệu được tổng hợp và tính toán bằng Excel 2010 và SPSS 16.0.

- *Thống kê mô tả*: Lập bảng mô tả tần số, giá trị trung bình, trung vị và tỷ lệ. Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn cho biến định lượng phân bố chuẩn. Giá trị trung vị, khoảng tứ phân vị cho biến định lượng không có phân bố chuẩn.

- *Thống kê phân tích*:

+ Phép toán kiểm định sự khác biệt: Chi-square cho tỷ lệ.

+ Mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$ được áp dụng.

- Số liệu được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ.

2.7. Biện pháp khống chế sai số

Thống nhất tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu và lựa chọn các đối tượng nghiên cứu đạt tiêu chuẩn. Các số liệu được kiểm tra cẩn thận hai lần, đồng thời so sánh ngẫu nhiên với kết quả đo của một bác sĩ khác.

Điều tra viên phải được tập huấn kỹ và thống nhất về các tiêu chí đánh giá, cách thu thập số liệu, và được khám thử trong buổi tập huấn. Trong quá trình phỏng vấn, điều tra viên cần giải thích rõ ràng mục đích của nghiên cứu và động viên đối tượng tham gia trả lời thành thật.

Trong quá trình điều tra, giám sát viên giám sát chặt chẽ việc thu thập thông tin của điều tra viên để kịp thời khắc phục những sai sót, yêu cầu thu thập lại đối với những thông tin còn thiếu. Các phiếu hỏi và phiếu khám được kiểm tra lại, hoàn thiện và sửa chữa các số liệu bị thiếu, số liệu vô lý trước khi phân tích. Tiến hành giám sát nhập liệu. Nhập số liệu và xử lý số liệu được tiến hành hai lần để đối chiếu kết quả. Tiến hành giám sát nhập liệu (nhập lại ngẫu nhiên 10% số phiếu để kiểm tra sự chính xác).

2.8. Các thuật ngữ sử dụng trong nghiên cứu

- **Đột biến**: Đột biến sinh học là những biến đổi bất thường trong vật chất di truyền ở cấp độ phân tử (DNA, gen) hoặc cấp độ tế bào (nhiễm sắc thể), dẫn đến sự biến đổi đột ngột của một hoặc một số tính trạng, những biến đổi này có tính chất bền vững và có thể di truyền cho các đời sau. Đột biến là quá trình xảy ra đột ngột, riêng rẽ, ngẫu nhiên, không định hướng ở cơ thể sống trong

điều kiện tự nhiên. Đa số là đột biến gen là đột biến lặn và có hại, một số ít có lợi và có ý nghĩa rất lớn đối với quá trình tiến hóa và chọn giống, còn có những đột biến không có hại cũng không có lợi cho cơ thể mang đột biến (Đột biến trung tính). Những cá thể mang đột biến đã biểu hiện trên kiểu hình của cơ thể gọi là thể đột biến [100], [101].

- Đồng hợp tử và dị hợp tử: Các sinh vật riêng lẻ mang hai alen giống nhau (ví dụ RR hoặc rr) được gọi là đồng hợp tử. Trong khi các sinh vật riêng lẻ mang các alen khác nhau (ví dụ Rr) được gọi là dị hợp tử. Một tính trạng đồng hợp tử là khi cùng một loại hai alen liên kết để tạo thành một tính trạng

- Gen: Gen là một đoạn xác định của phân tử acid nucleic có chức năng di truyền nhất định. Trong hầu hết các trường hợp, phân tử acid nucleic này là DNA, rất ít khi là RNA (trường hợp gen là RNA hiện mới chỉ phát hiện ở một số virut).

- Alen: Alen là những trạng thái khác nhau của cùng một gen.

- Đa hình gen: Qua quá trình tiến hóa và chọn lọc, những biến thể có khả năng thích nghi sẽ xuất hiện với tần số ổn định trong một quần thể nào đó. Tập hợp các điểm đa hình trên một gen được gọi là tính đa hình của gen.

- Kiểu hình: Kiểu hình là biểu hiện ra bên ngoài của kiểu gen. Có thể bao gồm các đặc điểm hình thái học, đặc điểm phát triển, các tính chất sinh hóa hoặc sinh lý có thể đo đạc và kiểm nghiệm, hành vi v.v do kiểu gen chi phối cùng với tác động của môi trường. Khi một tính trạng có nhiều biểu hiện ra ngoài rất khác nhau, nghĩa là kiểu hình rất phong phú, thì tính trạng đó có thể được gọi là loại tính trạng đa hình.

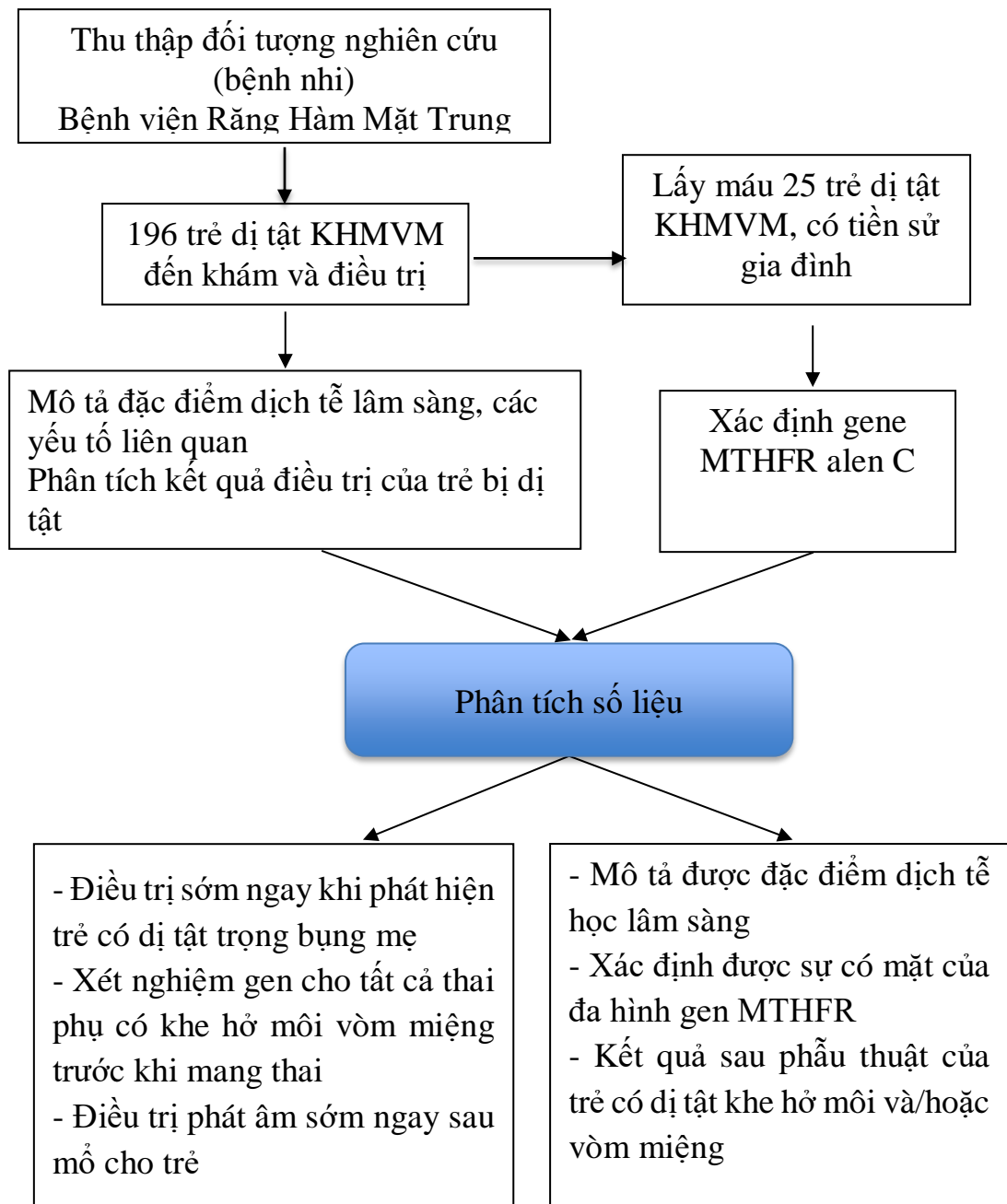
- Kiểu gen: Theo nghĩa rộng, thuật ngữ kiểu gen là tổ hợp toàn bộ các gen trong tế bào của cơ thể thuộc 1 loài sinh vật. Theo nghĩa hẹp, tập hợp tất cả alen - những dạng biến dị khác nhau của cùng một gene-ở một cá thể được gọi là kiểu gen của cá thể đó

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Tuân thủ nghiêm ngặt các quy định trong nghiên cứu y – sinh học như: Trước khi phỏng vấn, khám bệnh đối tượng nghiên cứu được thông báo và nói rõ mục đích nghiên cứu. Chỉ nghiên cứu ở cha mẹ tự nguyện. Giữ bí mật về tình trạng sức khỏe của người tham gia nghiên cứu. Điều trị triệt để cho các đối tượng tham gia nghiên cứu nếu có bệnh.

Đề tài được thông qua Hội đồng Y đức của Viện Sốt rét – Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương mã số..... và được sự chấp thuận của cha mẹ học sinh, của lãnh đạo Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương nơi tiến hành nghiên cứu.

2.10. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Hình 2.5. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

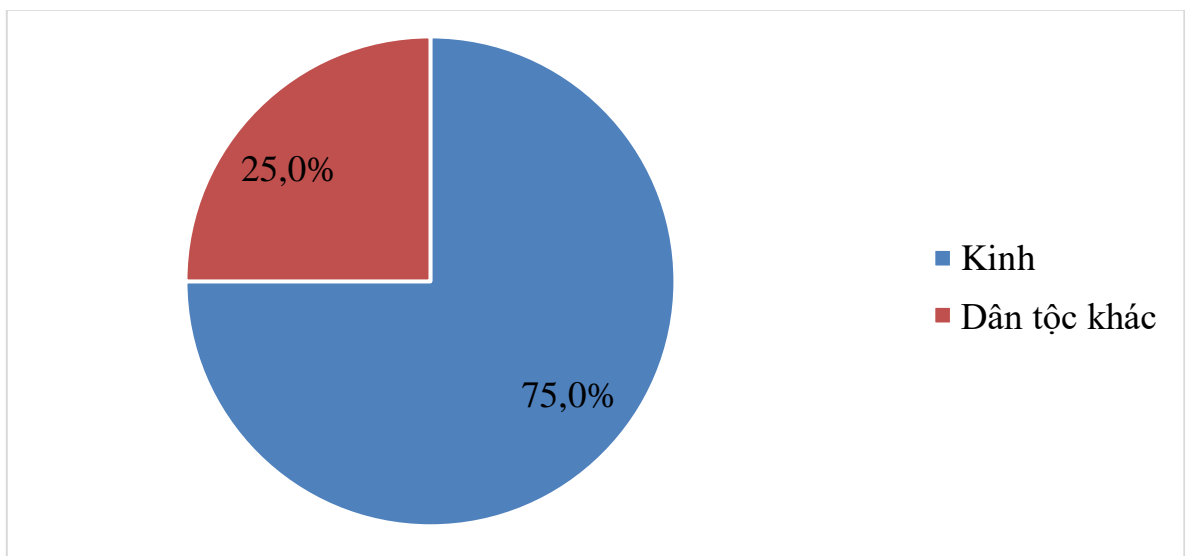
3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của trẻ (n=196)

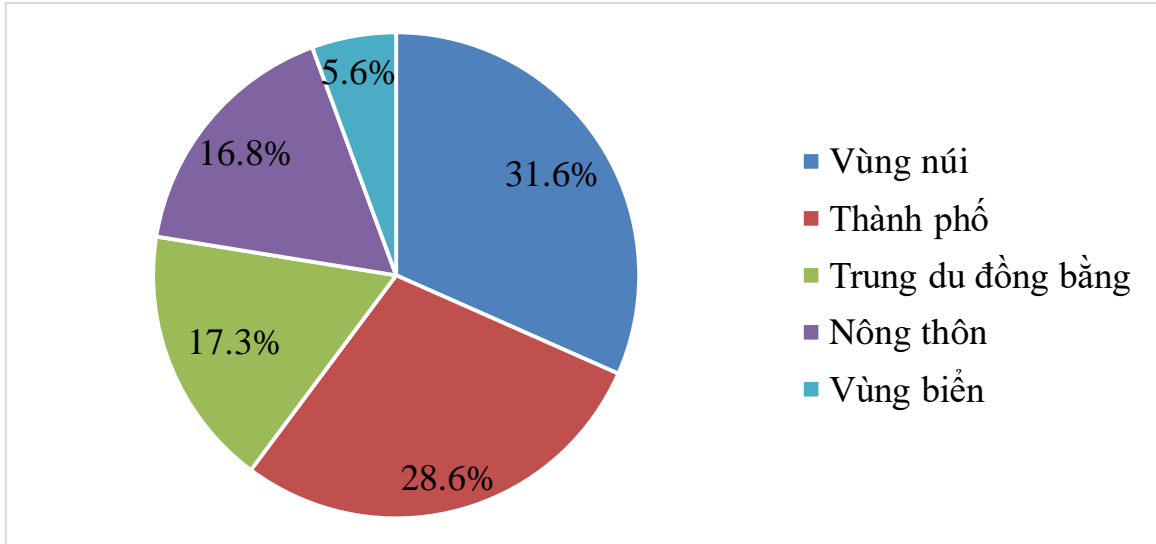
Đặc điểm của trẻ	Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi		
Thấp nhất – Cao nhất	6 tháng - ≤ 15 tuổi	
Dưới 1 tuổi	64	32,7
Từ 1-3 tuổi	70	35,7
>3 tuổi – 5 tuổi	11	5,6
Trên 5 tuổi	51	26,0
Giới		
Nam	127	64,8
Nữ	69	35,2

Độ tuổi của trẻ đến khám dao động từ 5 – 180 tháng tuổi, trong đó phần lớn là trẻ từ 3 tuổi trở xuống, chiếm gần 70%. Trong số 196 trẻ KHMVM tham gia nghiên cứu có 127 trẻ nam (64,8%) và 69 trẻ nữ (35,2%).



Hình 3.1. Phân bố trẻ bị KHMVM theo dân tộc (n =196)

Có 147/196 trẻ là dân tộc Kinh, tương đương 75%. Còn lại trẻ là dân tộc thiểu số sinh số chủ yếu tại các tỉnh miền núi phía bắc như Lào Cai, Thái Nguyên, Tuyên Quang, Bắc Kạn, Lai Châu, Sơn La, Yên Bái, Phú Thọ, v.v.



Hình 3.2. Phân bố trẻ bị KHMVM theo vị trí địa lý (n=196)

Tỷ lệ trẻ mắc dị tật ở khu vực vùng núi chiếm tỷ lệ cao nhất, đạt 31,6%, khu vực lần lượt 28,6% và 17,3%. Tỷ lệ trẻ mắc dị tật được điều trị đến từ vùng biển chiếm tỷ lệ thấp nhất, chỉ đạt 5,6%.

Bảng 3.2. Hình thái dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng theo giới (n=196)

Hình thái dị tật	Giới		Tổng	p-value
	Nam	Nữ		
KHMVM đơn thuần	84 (42,9%)	48 (24,5%)	132 (67,3%)	0,625
KHMVM	43 (21,9%)	21 (10,7%)	64 (32,7%)	
Tổng	127 (64,8%)	69 (35,2%)	196 (100%)	

**Chi-square test*

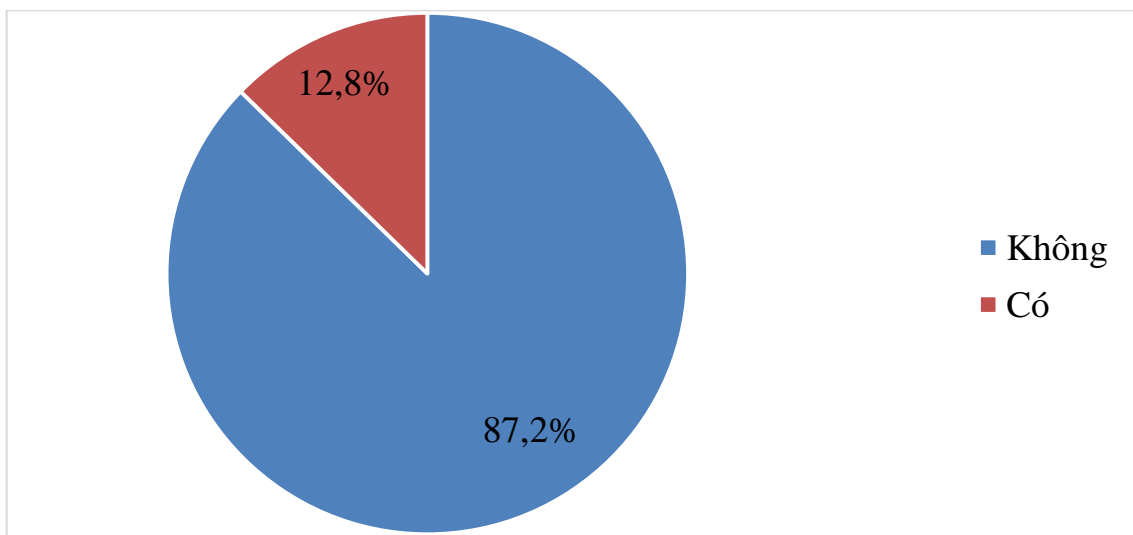
Trong tổng số 196 trẻ em mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương, hình thái KHM hoặc vòm miệng đơn thuần chiếm đa số với 132/196 trẻ tương đương 67,3%, gấp hơn 2 lần trẻ mắc đồng thời cả hai dị tật. Tỷ lệ trẻ nam mắc dị tật cao hơn trẻ nữ ở cả hai hình thái, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.3. Thói quen sinh hoạt của gia đình trẻ bị KHMVM

Thói quen sinh hoạt của gia đình trẻ	Số lượng	Tỷ lệ %
Nguồn nước gia đình sử dụng		
Nước giếng khoan	112	57,1
Nước máy	88	44,9
Nước suối sông hồ tự nhiên/Nước mưa, máng lằn	52	26,5
Dùng máy lọc nước	29	14,8
Tình trạng hút thuốc và uống rượu của bố		
Có sử dụng	180	91,8
Không sử dụng thuốc, rượu	16	8,2

Những nguồn nước mà các hộ gia đình thường sử dụng là nước giếng khoan (57,1%), nước máy (44,9%), nước suối sông hồ tự nhiên/nước mưa máng lằn (26,5%) hoặc dùng máy lọc nước (16,3%).

Chúng tôi đã tìm hiểu về thói quen sử dụng thuốc và rượu của người bố cho thấy, chiếm hơn 90% người bố có sử dụng ít nhất một trong hai loại chất kích thích này. Chỉ 8% người bố không sử dụng cả thuốc và rượu.

**Hình 3.3. Tiền sử gia đình của trẻ bị KHMVM**

Có 87,2% hộ gia đình cho biết, gia đình họ cũng có trẻ khác có dị tật KHM, KHVH. Chỉ 12,8% cho biết gia đình không có trường hợp này trước đó.

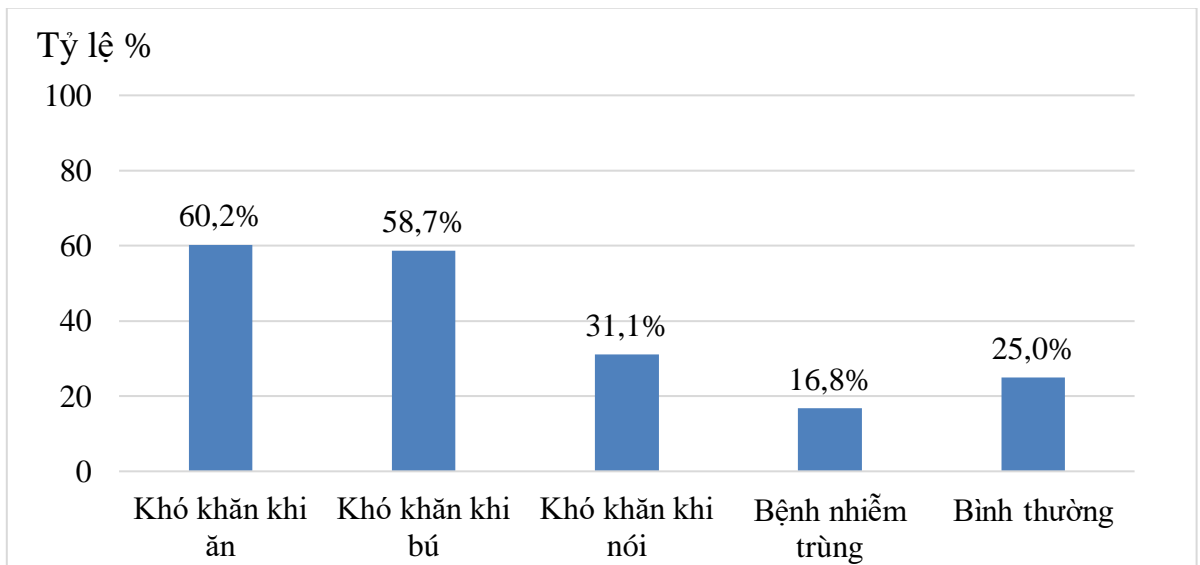
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và những vấn đề mà trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng gặp phải

Tình trạng sức khỏe của mẹ trong quá trình mang thai ảnh hưởng lớn đến sự hình thành và phát triển KHM, KHVH, kết quả như Bảng 3.11 sau:

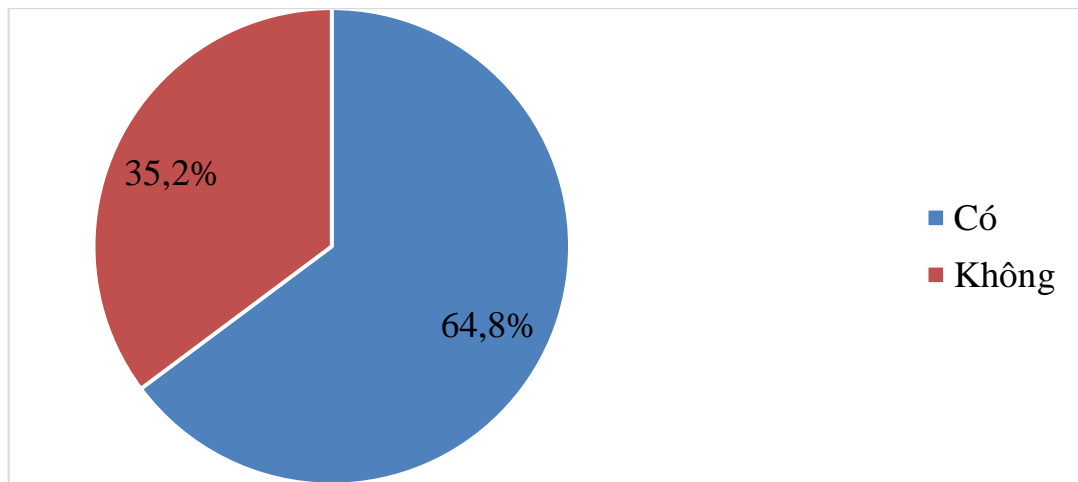
Bảng 3.4. Tình trạng của mẹ trong quá trình mang thai (n=196)

Tình trạng mẹ trong quá trình mang thai	Số lượng	Tỷ lệ %
Mẹ mắc bệnh trong thời gian mang thai		
Bình thường	120	61,2
3 tháng đầu	65	33,2
3 tháng giữa	8	4,1
3 tháng cuối	3	1,5
Thời gian phát hiện dị tật trong thai kỳ		
3 tháng đầu	6	3,1
3 tháng giữa	61	31,1
3 tháng cuối	23	11,7
Sau sinh	106	54,1
Có căng thẳng/stress		
Có	15	7,7
Không	181	92,3

Trên 60% bà mẹ không mắc bệnh trong quá trình mang thai, sức khỏe bình thường. Chiếm 33% bà mẹ mắc bệnh trong 3 tháng đầu, tỷ lệ bà mẹ mắc bệnh giai đoạn 3 tháng giữa và 3 tháng cuối rất ít. Các bệnh thường mắc của mẹ trong thời gian mang thai là cảm cúm, ho, sốt, tiêu chảy, v.v. Một số loại thuốc mẹ thường sử dụng (nếu có) là thuốc cảm cúm, thuốc bổ và kháng sinh. Tuy nhiên, chiếm đến 54% trường hợp phát hiện dị tật sau sinh và 31,1% trường hợp phát hiện dị tật vào quý II. Tỷ lệ phát hiện dị tật trong 3 tháng đầu thai kỳ rất thấp (3,1%). Tỷ lệ mẹ có căng thẳng, áp lực trong khi mang thai chỉ chiếm 7,7%.

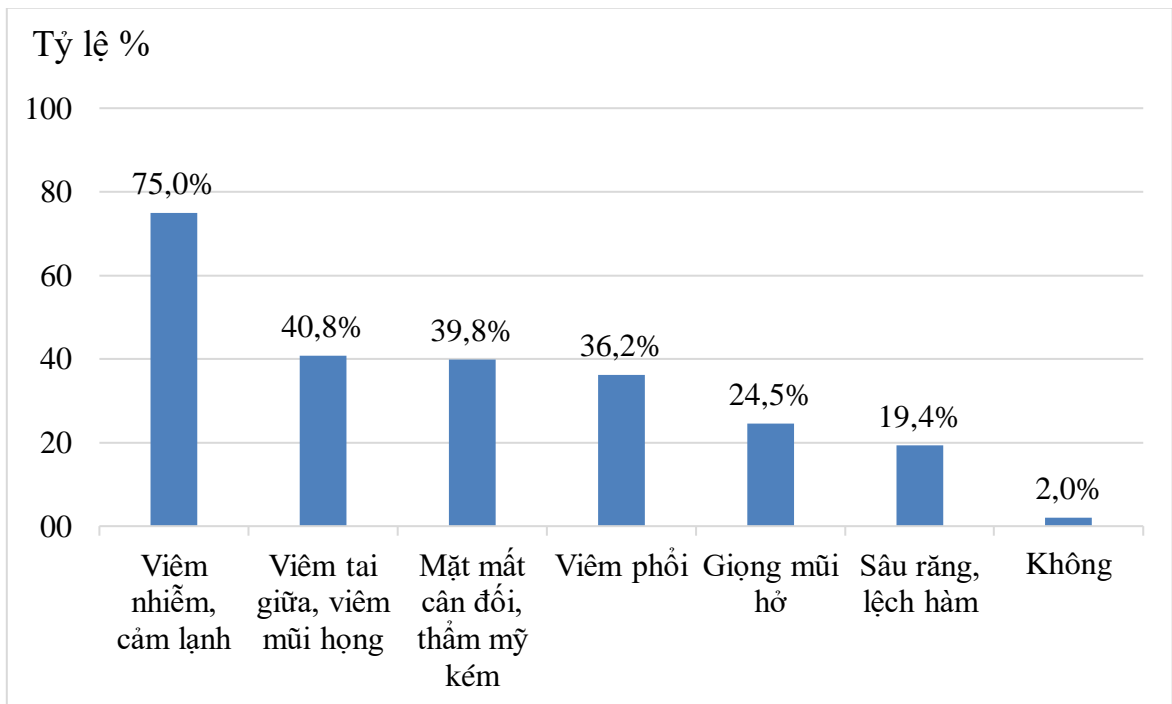


Hình 3.4. Những ảnh hưởng của khe hở môi và/ hoặc vòm miệng đến trẻ
 Có từ 58-60% cha mẹ thấy trẻ bị KHM và/hoặc KHVM có khó khăn chủ yếu trong việc ăn và bú. Một số cha mẹ khác thấy trẻ khó khăn khi nói (31,1%). 25% trẻ không gặp khó khăn gì do KHM và/hoặc KHVM.



Hình 3.5. Sự khác nhau giữa chăm sóc trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng và trẻ bình thường (n=196)

Có 65% cha mẹ cho biết họ nhận thấy sự khác biệt trong việc chăm sóc trẻ KHM và/hoặc KHVM và trẻ bình thường khác và 35% cha mẹ không nhận thấy sự khác biệt nào. trong đó, nhưng khó khăn được gặp được kể đến là khó khăn khi cho trẻ bú/ăn.



Hình 3.6. Các bệnh mà trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng thường mắc phải

Các bệnh mà cha mẹ cho rằng trẻ bị KHM và/hoặc KHVM thường mắc phải bao gồm viêm nhiễm, cảm lạnh, viêm tai giữa, viêm mũi họng, mặt mắt cân đối, thâm mỹ kém, viêm phổi, giọng mũi ở, sâu răng, lệch hàm. Trong đó, tỷ lệ cha mẹ cho rằng trẻ dễ bị viêm nhiễm, cảm lạnh, hắt hơi, sổ mũi chiếm tỷ lệ cao nhất, đạt 75%. Tiếp đến là viêm tai giữa, viêm mũi họng, mặt mắt cân đối và viêm phổi tương đương nhau, dao động từ 36% - 40%.

Bảng 3.5. Chăm sóc trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Chăm sóc trẻ bị KHM và/hoặc KHVM	Số lượng	Tỷ lệ %
Hỗ trợ trong lúc ăn		
<i>Tư thế khi bú</i>		
Ngồi/ đứng	114	58,2
Bú bình thông thường	72	36,7
Bú bình chuyên dụng	22	11,2
Nằm thấp	9	4,6
Không bú được	14	7,1

Chăm sóc trẻ bị KHM và/hoặc KHVM	Số lượng	Tỷ lệ %
<i>Hỗ trợ khi khó khăn trong ăn uống</i>		
Thìa, bơm qua silanh	120	61,2
Cho ăn nhiều bữa	78	39,8
Dùng núm vú đặc biệt	29	14,8
Không hỗ trợ	51	26,0
Đã nghe/sử dụng thiết bị hỗ trợ chăm sóc trẻ KHM và/hoặc KHVM		
Nghe, chưa dùng	44	22,4
Đã nghe/dùng	34	17,3
Không biết	118	60,2

Tư thế bú phổ biến của trẻ là tư thế ngồi hoặc đứng (58,2%) và bú bình thông thường (36,7%). Tỷ lệ trẻ không bú được chiếm 7,1%. Khi trẻ gặp khó khăn trong ăn uống, 26% cha mẹ cho biết họ không hỗ trợ gì.

Gần 2/3 cha mẹ không biết đến các thiết bị hỗ trợ chăm sóc trẻ, hơn 1/5 cha mẹ biết đến các thiết bị này nhưng không dùng, còn lại đã nghe, biết và sử dụng các thiết bị này.

Bảng 3.6. Các biện pháp phòng bệnh cho trẻ mà cha mẹ đã thực hiện

Thực hành của cha mẹ	Số lượng	Tỷ lệ %
Phòng viêm phổi, viêm mũi họng		
Giữ ấm	153	78,1
Rửa mũi thường xuyên	51	26,0
Vệ sinh nhà cửa	53	27,0
Kinh nghiệm dân gian	37	18,9
Không biết	30	15,3

Để phòng ngừa viêm phổi, viêm mũi họng cho trẻ, cha mẹ chủ yếu chọn cách giữ ấm (78,1%), tiếp đến là rửa mũi thường xuyên và vệ sinh nhà cửa (hoặc phòng ngừa cho trẻ theo kinh nghiệm dân gian. Chỉ 15% cha mẹ không biết cần làm gì để phòng bệnh viêm phổi, viêm mũi họng cho trẻ.

Bảng 3.7. Các biện pháp giúp phòng ngừa các vấn đề răng miệng cho trẻ

Biện pháp phòng ngừa các vấn đề răng miệng	Số lượng	Tỷ lệ %
Trẻ được quan tâm vấn đề về răng		
Có	158	80,6
Không	38	19,4
Rối loạn về răng ở trẻ		
Thiếu chỗ mọc răng	90	45,9
Bất thường về vị trí	76	38,8
Chậm mọc răng	50	25,5
Phát triển bình thường	53	27,0
Không biết	33	16,8
Phát hiện con bị vấn đề về răng miệng		
Khám nha sỹ	172	87,8
Không khám	24	12,2

Đạt trên 80% cha mẹ nghĩ rằng trẻ cần được quan tâm tới các vấn đề về răng miệng và biết đến các rối loạn về răng ở trẻ em như thiếu chỗ mọc răng (45,9) và bất thường về vị trí (38,8), chậm mọc răng chiếm 25,5%.

Cách thức chủ yếu giúp cha mẹ phát hiện ra vấn đề về răng của trẻ là nhờ nha sỹ (87,5%), còn lại không đưa con đi khám mà tự tìm hiểu, hỏi người quen hoặc tra cứu trên internet.

Bảng 3.8. Một số yếu tố liên quan đến hình thái khe hở môi và/hoặc vòm miệng của trẻ

Đặc điểm		Hình thái dị tật		OR (95%CI)	p-value
		KHM và/hoặc KHVM đơn thuần	KHM và/hoặc KHVM		
Tiền sử di truyền của gia đình	Có	13	12	0,4 (0,2-1,1)	0,08
	Không	119	52		
Uống thuốc khi mang thai	Có	4	5	0,4 (0,1-1,4)	0,13
	Không	128	59		
Mẹ mắc bệnh khi mang thai	Có	50	26	0,9 (0,5-1,6)	0,71
	Không	82	38		
Tuổi mẹ khi mang thai	≤30 tuổi	84	38	1,2 (0,7-2,3)	0,52
	>30 tuổi	47	26		
Tuổi bố khi mẹ mang thai	≤30 tuổi	72	33	1,1 (0,6-2,1)	0,70
	>30 tuổi	60	31		
Căng thẳng	Có	9	6	0,7 (0,2-2,1)	0,53
	Không	123	58		
Sử dụng rượu, thuốc lá của bố	Có	120	60	0,67 (0,2-2,2)	0,50
	Không	12	4		

* Chi bình phương

Chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố tiền sử gia đình, sử dụng thuốc, mắc bệnh khi mang thai, tuổi của cha mẹ khi mang thai, stress và sử dụng rượu, thuốc lá của cha với hình thái khe hở của trẻ, kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa hình thái KHMVM với các yếu tố nguy cơ (khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$).

3.2. Đặc điểm của cha mẹ có con bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng

3.2.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.9. Tuổi của cha mẹ khi mẹ mang thai (n=196)

		Tuổi của cha (số lượng, %)		Tổng (số lượng, %)	p-value
		≤30 tuổi	>30 tuổi		
Tuổi của mẹ	≤30 tuổi	104 (53,1%)	19 (9,7%)	123 (62,8%)	<0,001*
	>30 tuổi	1 (0,5%)	72 (36,7%)	73 (37,2%)	
Tổng		105 (53,6%)	91 (46,4%)	196 (100,0%)	

*Chi-square test

Phần lớn cha mẹ có con từ 30 tuổi trở xuống nhưng tỷ lệ có con sau 30 vẫn khá cao. Trong đó tuổi vợ có thai sau 30 tuổi chiếm 37,2% và tuổi chồng sau 30 tuổi chiếm 46,4%. Sự khác biệt về tuổi của cha mẹ khi mẹ mang thai có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.10. Trình độ học vấn của cha mẹ trẻ (n=196)

		Học vấn cha (số lượng, %)			Tổng	p-value
		≤ THPT	Trung cấp, CĐ	ĐH/ Trên ĐH		
Học vấn mẹ	≤ THPT	79 (40,3%)	6 (3,1%)	1 (0,5%)	86 (43,9%)	<0,001
	Trung cấp, CĐ	4 (2,0%)	84 (42,9%)	1 (0,5%)	89 (45,4%)	
	ĐH/ Trên ĐH	0 (0,0%)	3 (1,5%)	18 (9,2%)	21 (10,7%)	
Tổng		83 (42,3%)	93 (47,4%)	20 (10,2%)	196 (100,0%)	

Ghi chú: THPT: Trung học phổ thông; CĐ: Cao đẳng; ĐH: Đại học

*Chi-square test

Phần lớn cha mẹ trẻ mắc dị tật KHM và/hoặc KHVM có trình độ học vấn từ trung cấp, cao đẳng trở xuống, tỷ lệ cha mẹ có trình độ ĐH/trên đại học chỉ chiếm khoảng 10,2%. Trong đó, tỷ lệ cả cha và mẹ có trình độ từ tốt nghiệp THPT trở xuống chiếm hơn 40%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.11. Nghề nghiệp và thu nhập bình quân của cha mẹ trẻ (n=196)

	SL	Tỷ lệ %
Nghề nghiệp của cha		
Nông dân	51	26,0
Công nhân	41	20,9
Cán bộ	25	12,8
Tự do	79	40,3
Tổng	196	100,0
Nghề nghiệp của mẹ		
Nông dân	57	29,1
Công nhân	36	18,4
Cán bộ	44	22,4
Tự do	59	30,1
Tổng	196	100,0
Thu nhập bình quân của mỗi người trong gia đình (triệu đồng)		
Trung vị	8,5	
Khoảng tứ phân vị	5 - 10	
Min - Max	0 – 30 (triệu đồng)	

Nghề nghiệp hiện tại của cha mẹ trẻ chủ yếu là lao động tự do (chiếm 30,1 – 40,3%), tiếp đến là nông dân (26,0 – 29,1%). Thu nhập bình quân 1 tháng của các thành viên trong gia đình dao động từ 0 – 30 triệu đồng, giá trị trung vị là 8,5 triệu đồng, khoảng tứ phân vị 5 – 10 triệu đồng.

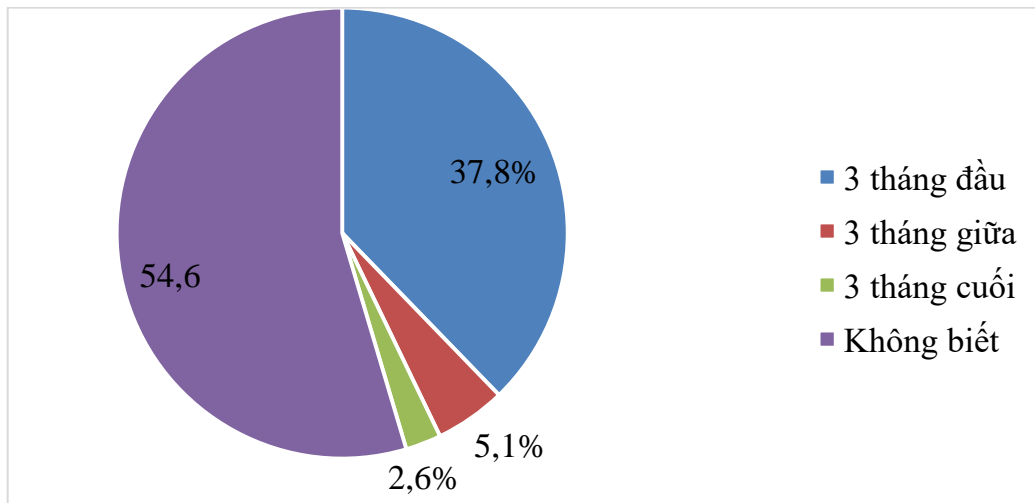
3.2.2. Kiến thức của cha mẹ về khe hở môi và/hoặc vòm miệng và cảm nhận về thái độ của những người xung quanh

3.2.2.1. Kiến thức của cha mẹ về khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Bảng 3.12. Kiến thức của cha mẹ về nguyên nhân gây khe hở môi và/hoặc vòm miệng

	Số phỏng vấn	Số lượng	Tỷ lệ %
Tự nhiên bị vậy	196	75	38,3
Vấn đề trong khi mang thai	196	63	32,1
Di truyền	196	21	10,7
Môi trường sống/Tự nhiên	196	30	15,3
Không biết	196	44	22,4

Khi được hỏi về nguyên nhân có thể bị KHMVM, 22,4% cha mẹ không biết nguyên nhân. Bên cạnh đó, đa số cha mẹ cho rằng trẻ tự nhiên bị dị tật (38,3%), những vấn đề xảy ra khi mang thai là nguyên nhân có thể dẫn đến dị tật thai nhi (32,1%) và di truyền (10,7%). Có 6,1% cha mẹ nghĩ KHMVM do siêu nhân, phép thuật hoặc do tự nhiên mà có.



Hình 3.7. Thời gian trong thai kỳ cha mẹ cho rằng trẻ có thể mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Có 54,6% cha mẹ không biết trẻ có thể mắc dị tật KHMVM trong giai đoạn nào của thai kỳ. Chiếm 37,8% cha mẹ cho rằng con có thể mắc dị tật trong 3 tháng đầu, 5,1% cho rằng 3 tháng giữa và chỉ 2,6% cha mẹ cho rằng trẻ có thể mắc dị tật vào 3 tháng cuối thai kỳ.

Bảng 3.13. Hiểu biết của cha mẹ về điều kiện phẫu thuật cho trẻ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng (n=196)

Điều kiện phẫu thuật	Số lượng	Tỷ lệ %
Điều kiện để phẫu thuật khe hở môi		
Đủ 6 tháng tuổi và trọng lượng >6kg	77	39,3
Trọng lượng >6kg	15	7,7
Đủ 6 tháng tuổi	10	5,1
Không biết	94	48,0
Điều kiện để phẫu thuật khe hở miệng		
Đủ 18 tháng tuổi và trọng lượng >10kg	67	34,2
Trọng lượng >10kg	10	5,1
Đủ 18 tháng tuổi	8	4,1
Không biết	111	56,6
Điều trị tiếp sau phẫu thuật		
Có	84	42,9
Không	112	57,1
Bác sĩ cần cho việc điều trị		
Bác sỹ phẫu thuật hàm mặt	188	95,9
Bác sỹ tạo hình thẩm mỹ	103	52,6
Bác sỹ tai mũi họng	91	46,4
Nha sỹ	89	45,4
Bác sỹ nhi	76	33,8
Chuyên gia phát âm	39	19,9
Chuyên gia dinh dưỡng	28	14,3
Bác sỹ tâm lý	16	8,2

Gần 50% cha mẹ không biết điều kiện để phẫu thuật cho trẻ bị KHM, còn lại 39,3% cho rằng để trẻ được phẫu thuật thì cần thỏa mãn 2 yếu tố là đủ 6 tháng tuổi và nặng trên 6kg.

Tỷ lệ cha mẹ không biết điều kiện phẫu thuật cho trẻ bị KHVM cao hơn, chiếm 56,6%, chiếm 34,2% cho rằng trẻ cần đủ từ 18 tháng tuổi và nặng trên 10kg là có thể phẫu thuật.

Chiếm 57,1% cha mẹ không biết trẻ cần được điều trị gì tiếp theo nếu có thực hiện phẫu thuật. Bác sĩ phẫu thuật hàm mặt và bác sĩ tạo hình thẩm mỹ được cho là có vai trò quan trọng nhất trong việc điều trị của trẻ.

Bảng 3.14. Thông tin chăm sóc trẻ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng (n=196)

Nguồn thông tin chăm sóc trẻ	Số trả lời các thông tin	Tỷ lệ %
Internet	125	63,8
Cán bộ y tế xã	113	57,6
Tự tìm hiểu	91	46,4
Đài báo	71	36,2
Kinh nghiệm	1	0,5

Nguồn thông tin về chăm sóc trẻ chủ yếu là mạng internet và cán bộ y tế xã, lần lượt là 63,8% và 57,6%. Ngoài ra, còn một số nguồn thông tin khác thường được sử dụng là tự tìm hiểu, qua đài báo và dựa vào kinh nghiệm.

3.2.2.2. Cảm nhận của cha mẹ và đánh giá về thái độ của người thân, cộng đồng và chính quyền đối với trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Bảng 3.15. Cảm nhận của cha mẹ và người thân trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Cảm nhận của cha mẹ và người thân về trẻ KHM và/hoặc KHVM	Số lượng	Tỷ lệ %
Cảm nhận của cha mẹ		
Sợ hãi/Lo lắng	165	84,2
Đau đớn/Sốc	112	57,1
Thất vọng, chán nản	36	18,4
Bình thường	19	9,7

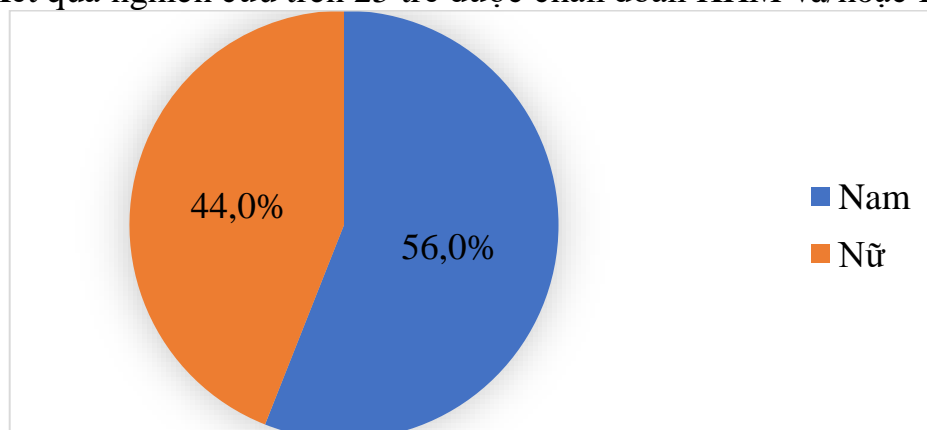
Cảm nhận của cha mẹ và người thân về trẻ KHM và/hoặc KHVM	Số lượng	Tỷ lệ %
Không trả lời	1	0,5
Cảm nhận của người thân		
Sợ hãi/Lo lắng	162	82,7
Đau đớn/Sốc	115	58,7
Thất vọng, chán nản	47	24,0
Bình thường	27	13,8

Khi được hỏi về cảm nhận, hầu hết cha mẹ đều bày tỏ sự sợ hãi/lo lắng (84,2%) và đau đớn/sốc (57,1%), chỉ 9,7% cha mẹ cảm thấy bình thường. Tương tự, Cha mẹ cho biết những người thân còn lại trong gia đình (ngoại trừ cha mẹ) cũng có cảm nhận tương tự nhưng tỷ lệ cảm thấy bình thường cao hơn (13,8%).

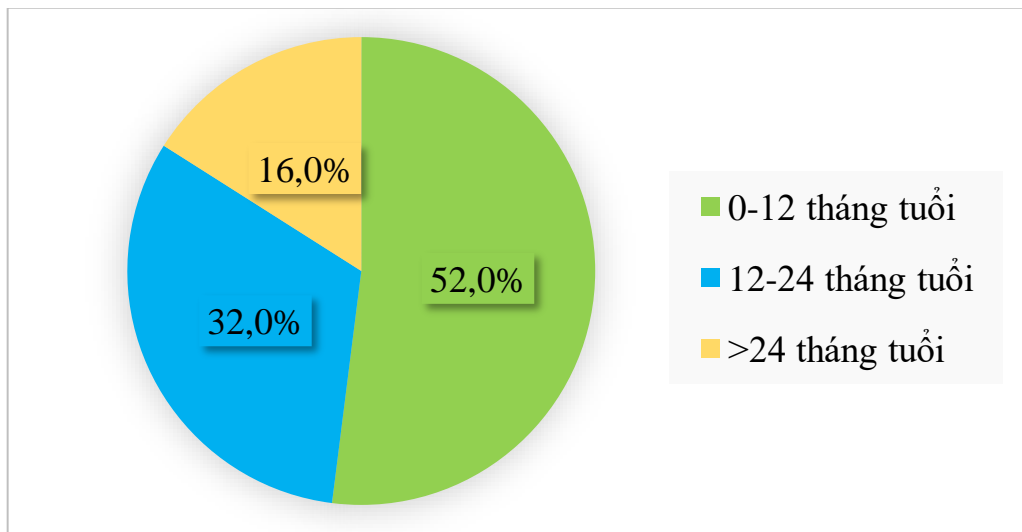
3.3. Phân tích kiểu gen của trẻ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng

3.3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu trên 25 trẻ được chẩn đoán KHM và/hoặc KHVM.



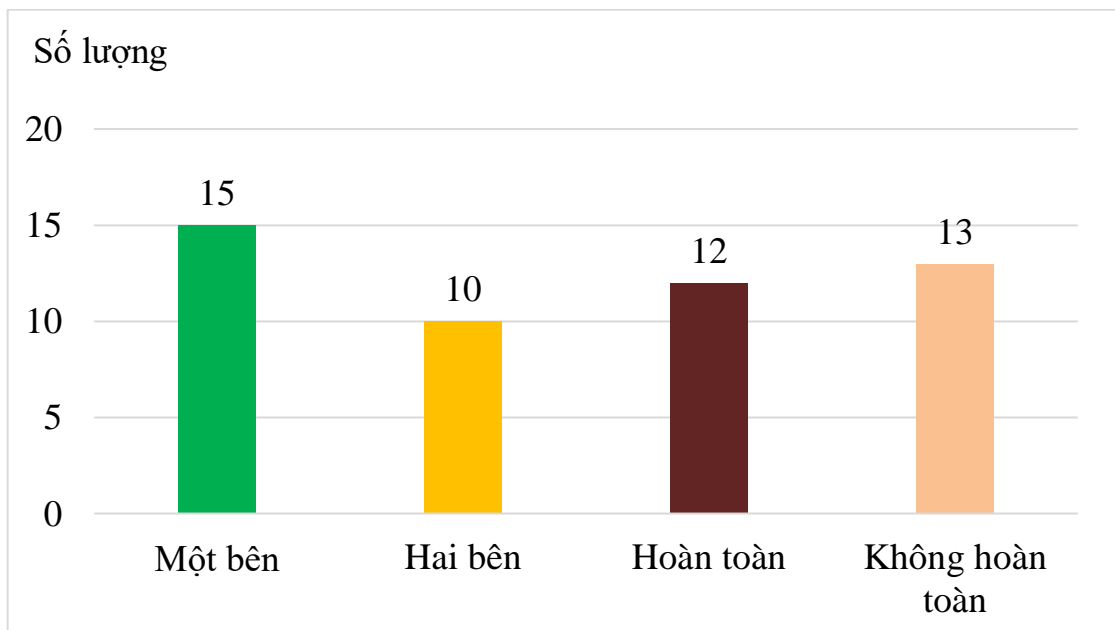
Hình 3.8. Phân bố giới tính trong nhóm nghiên cứu (n=25)
Tỷ lệ KHM và/hoặc KHVM ở nam (56%) cao hơn nữ (44%).



Hình 3.9. Phân bố độ tuổi của nhóm trẻ nghiên cứu (n=25)

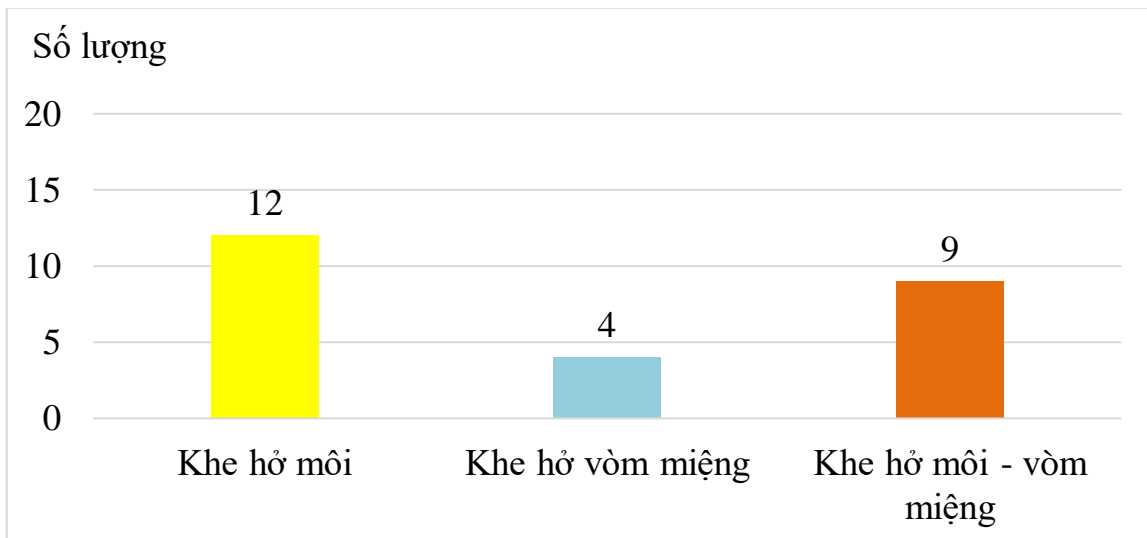
Trẻ 0-24 tháng tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất, ngược lại được ghi nhận ở trẻ trên 24 tháng chiếm tỷ lệ thấp nhất.

3.3.2. Phân bố mức độ khe hở (hình thái)



Hình 3.10. Phân bố theo mức độ khe hở của nhóm trẻ nghiên cứu (n=25)

Số ca khe hở một bên và hai bên lần lượt là 15 và 10 trẻ tương đương 60% và 40%. Số ca có khe hở hoàn toàn và 12 trẻ và không hoàn toàn là 13 trẻ, tương đương 48% và 52%.



Hình 3.11. Phân bố theo cấu trúc khe hở của nhóm trẻ nghiên cứu (n=25)
Số trẻ bị KHM và KHVM đơn thuần lần lượt là 12/25 và 4/25 trẻ, tương đương 48% và 16%. Còn lại là trẻ bị KHMVM kết hợp.

3.3.3. Sự liên quan giữa hình thái KHMVM và giới tính của trẻ

Bảng 3.16. Liên quan giữa hình thái KHMVM và giới tính (n=25)

Kiểu hình	Nam		Nữ		Tổng (số lượng,%)
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Khe hở vòm đơn thuần	3	60,0	2	40,0	5 (100,0)
KHM và vòm miệng	5	62,5	3	37,5	8 (100,0)
KHM đơn thuần	6	50,0	6	50,0	12 (100,0)
KHM 1 bên	10	66,7	5	33,3	15 (100,0)
KHM 2 bên	4	40,0	6	60,0	10 (100,0)
Khe hở MVM toàn bộ	7	53,8	6	46,2	13 (100,0)
Khe hở không toàn bộ	7	58,3	5	41,7	12 (100,0)

Ở nam, KHM 1 bên và KHM và vòm miệng chiếm tỷ lệ lớn nhất (lần lượt là 66,7% và 62,5%). Ở nữ, khe hở môi hai bên là loại bất thường cao nhất, trong khi KHM một bên và KHVM toàn bộ lần lượt là 33,3% và 37,5%.

Bảng 3.17. Liên quan của gen đa hình C677T với hình thái dị tật

KHM, KHVH		Đa hình C677T (số lượng, %)		OR (95% CI)	p-value
		Dị hợp tử	Bình thường		
Hình thái	KHM đơn thuần	5	7	1	
	KHVM đơn thuần	2	3	5,8 (0,7-48,9)	0,1*
	KHMVM	3	5	1,2 (0,2-7,5)	0,85*
Khe hở 1 bên hay 2 bên	Một bên	8	12		1,0*
	Hai bên	2	3	1,0 (0,1-7,4)	
Tổng		10 (40,0%)	15 (60,0%)		

**Chi-square test*

Chưa tìm thấy liên quan giữa trẻ có đa hình C677T ở nhóm trẻ có KHMVM đơn thuần và nhóm trẻ có KHMVM, với $p > 0,05$.

Bảng 3.18. Liên quan gen đa hình C677T với giới tính

Giới tính	Đa hình C677T (số lượng, %)		OR (95% CI)	p-value
	Dị hợp tử	Bình thường		
Nam	4	9	1	0,43*
Nữ	6	6	0,4 (0,1-2,3)	
Tổng	10	15		

**Chi-square test*

Chưa tìm thấy liên quan giữa nhóm trẻ nam và nữ có đa hình C677T ở nhóm trẻ có KHMVM đơn thuần và nhóm trẻ có KHMVM, với $p > 0,05$.

Bảng 3.19. Liên quan của gen đa hình C677T với mức độ bệnh

Mức độ bệnh		Đa hình C677T (số lượng, %)		OR (95% CI)	p-value
		Dị hợp tử	Bình thường		
Mức độ toàn bộ hay không toàn bộ	Toàn bộ	5	8	1	1,0*
	Không toàn bộ	5	7	0,9 (0,2-4,3)	
Mức độ nặng nhẹ	Nặng	7	9	1	0,69**
	Nhẹ/TB	3	6	1,6 (0,3-8,5)	
Tổng		10 (40,0%)	15 (60,0%)		

*Chi-square test

Chưa xác định được liên quan giữa mức độ biểu hiện bệnh với loại đa hình C677T dị hợp tử và bình thường, với $p > 0,05$.

Bảng 3.20. Liên quan của gen đa hình A1298C với hình thái dị tật

Hình thái dị tật		Đa hình A1298C (số lượng, %)		OR (95% CI)	p-value
		Dị hợp tử	Bình thường		
Hình thái	KHM đơn thuần	4	8	1	0,58*
	KHVM đơn thuần	1	4	2,0 (0,2-24,3)	
	KHMVM	4	4	0,5 (0,1-3,1)	
Khe hở 1 bên hay 2 bên	Một bên	7	13	1	1,00*
	Hai bên	2	3	0,81 (0,1-6,0)	
Tổng		9	16		

*Chi-square test

Chưa tìm thấy liên quan giữa đột biến A1298C với kiểu hình KHM đơn thuần, KHMVM đơn thuần và KHMVM (hình thái bệnh), với $p > 0,05$.

Bảng 3.21. Liên quan đột biến A1298C với giới tính

		Đa hình A1298C (SL, %)		OR (95% CI)	p-value
		Dị hợp tử	Bình thường		
Giới tính	Nam	4	9	1	0,69*
	Nữ	5	7	0,6 (0,1-3,2)	
Tổng		9	16		

**Chi-square test*

Không có sự khác biệt giữa trẻ mang gen dị hợp tử A1298C theo nam và nữ, với $p = 0,69 (> 0,05)$.

Bảng 3.22. Liên quan đột biến A1298C với mức độ bệnh

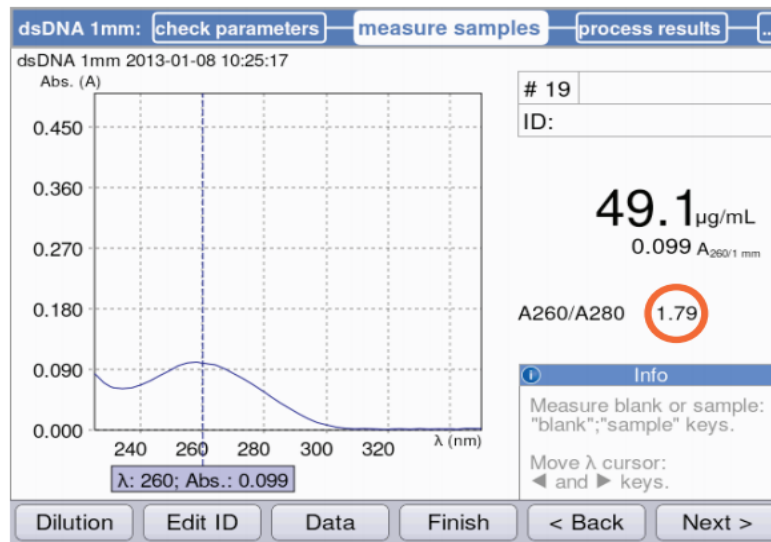
Mức độ đột biến		Đa hình A1298C (SL, %)		OR (95% CI)	p-value
		Dị hợp tử	Bình thường		
Khe hở toàn bộ hay không toàn bộ	Toàn bộ	6	7	1	0,41*
	Không toàn bộ	3	9	2,57 (0,5-14,1)	
Mức độ nặng nhẹ	Nặng	7	9	1	0,40*
	Nhẹ	2	7	2,72 (0,4-17,4)	
Tổng		9	16		

**Chi-square test*

Chưa xác định được liên quan giữa trẻ mang gen dị hợp tử A1298C với mức độ bệnh toàn bộ và không toàn bộ, nặng và nhẹ, với $p = 0,41 > 0,05$ và $p = 0,40 > 0,05$.

3.3.4. Kết quả phân tích kiểu gen

Đầu tiên, chất lượng DNA tách chiết từ mẫu máu ngoại vi được kiểm tra bằng cách đo mật độ quang. Kết quả tách chiết trên máy nanodrop hiển thị như sau:



Hình 3.12. Kết quả tách chiết DNA trên máy Nanodrop
Kết quả thu được biểu thị trong bảng 3.23

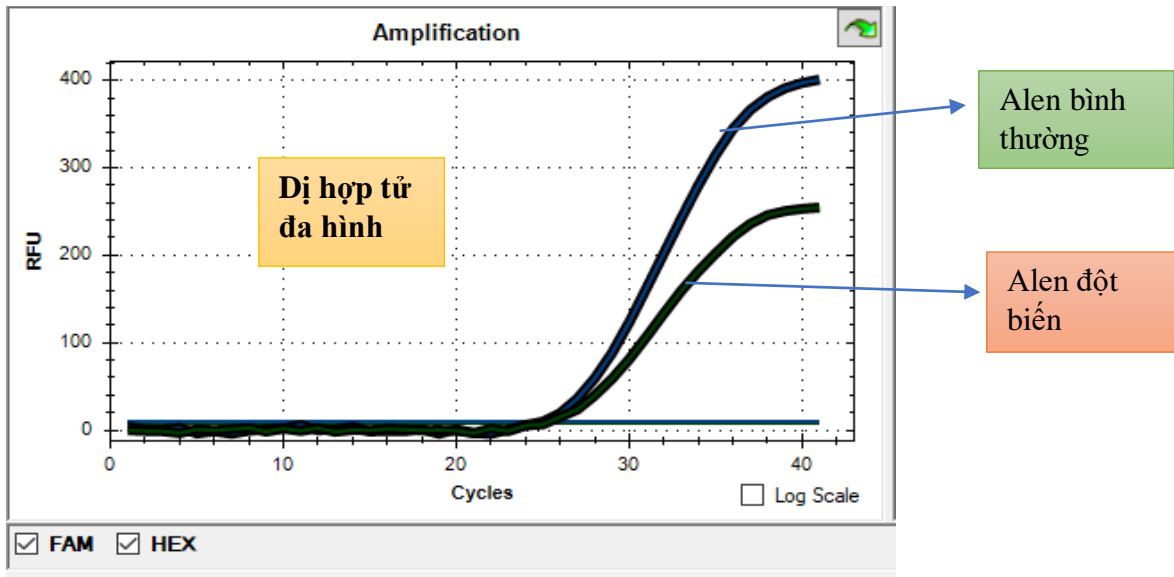
Bảng 3.23. Kết quả tách chiết DNA (n=25)

Đặc điểm	ng/ul	OD _{260/280}
Thấp nhất	391,0	1,70
Cao nhất	861,4	2,24
Trung bình	566,6±126,9	1,97±0,17

Lượng DNA thu được từ các mẫu tương đối cao và ổn định dao động trong khoảng $566,6 \pm 126,9$ với nồng độ cao nhất đạt 861,4ng/µl, thấp nhất đạt 391,0 ng/µl; độ tinh sạch cao nhất là 2,24 thấp nhất là 1,70.

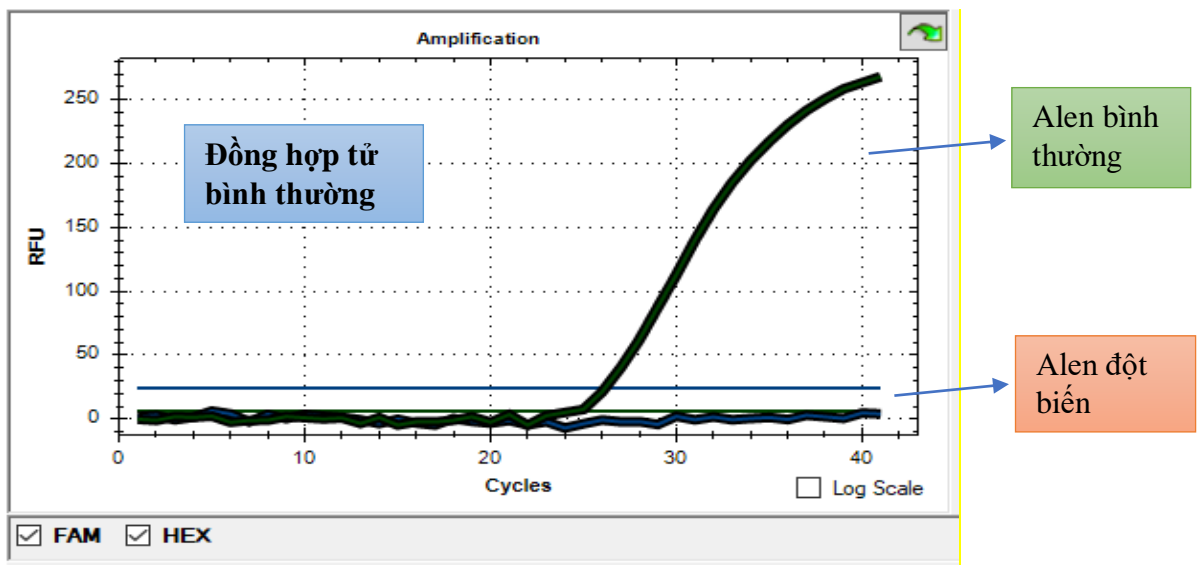
Tiến hành phản ứng realtime-PCR, theo quy trình hãng sản xuất, alen bình thường sẽ được gắn môi huỳnh quang HEX, trong khi alen đột biến sẽ được gắn môi huỳnh quang FAM, khi đó sẽ xảy ra một trong các trường hợp:

Trường hợp 1: Trên đồ thị biểu thị kết quả, tín hiệu huỳnh quang FAM và HEX đều vượt lên đường chuẩn, chứng tỏ mẫu mang đột biến và ở trạng thái dị hợp tử.



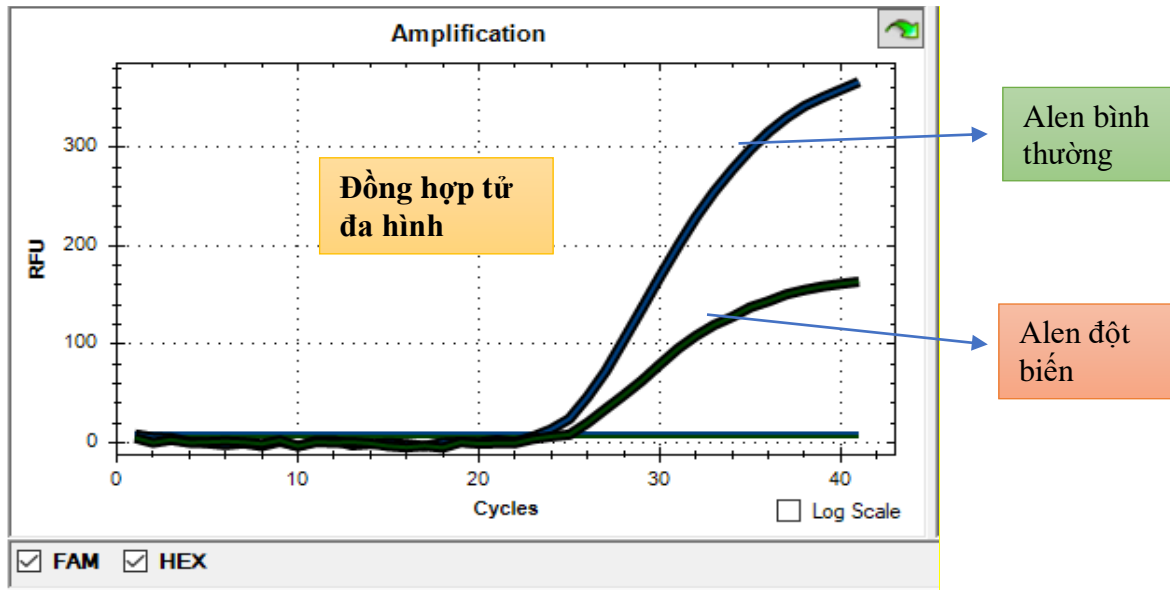
Hình 3.13. Mẫu mang đột biến và ở trạng thái dị hợp tử mẫu R6

Trường hợp 2: Trên đồ thị kết quả chỉ có tín hiệu huỳnh quang FAM vượt qua đường chuẩn còn tín hiệu huỳnh quang FAM không vượt qua đường chuẩn, chứng tỏ mẫu không mang đột biến (đồng hợp tử bình thường).



Hình 3.14. Mẫu không mang đột biến và ở trạng thái đồng hợp tử bình thường mẫu R8

Trường hợp 3: Trên đồ thị kết quả chỉ có tín hiệu huỳnh quang FAM vượt qua đường chuẩn còn tín hiệu huỳnh quang FAM không vượt qua đường chuẩn, chứng tỏ mẫu mang đột biến ở trạng thái đồng hợp tử.



Hình 3.15. Mẫu mang đột biến và ở trạng thái đồng hợp tử mẫu R15
Bảng 3.24. Tỷ lệ phân bố kiểu gen (n=25)

Đa hình	Kiểu gene	Số lượng	Tổng	Tỷ lệ (%)
C677T	CC (Wild-type)	15	25	60,0
	CT (Heterozygous)	10		40,0
	TT (Homozygous)	0		0,0
A1298	AA	16	25	64,0
	AC	9		36,0
	CC	0		0,0

Cả hai đa hình đều không xuất hiện kiểu gen đồng hợp tử, kiểu gen dị hợp tử đa hình C677T chiếm tỷ lệ 40% trong khi tỷ lệ này ở đa hình A1298C là 36%.

Bảng 3.25. Sự kết hợp kiểu gen (n=25)

Kiểu gen		Sự kết hợp kiểu gen	
C677T	A1298C	Số lượng	Tỷ lệ (%)
CC	AA	9	36,0
CT	AA	7	28,0
TT	AA	0	0,0
CC	AC	6	24,0

CT	AC	3	12,0
TT	AC	0	0,0
CC	CC	0	0,0
CT	CC	0	0,0
TT	CC	0	0,0
Tổng		25	100,0

Tỷ lệ kết hợp kiểu đồng hợp tử bình thường cao nhất (36,0%), sau đó là CT-AA và CC-AC (kiểu gen dị hợp tử). Con số thấp nhất là dị hợp tử.

3.3.5. Mối quan hệ giữa kiểu gen và kiểu hình

Bảng 3.26. Mối quan hệ giữa kiểu gen và kiểu hình (n=25)

Kiểu hình	Kiểu gene				p-value
	Bình thường (n=9)		Đa hình (n=16)		
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
CLP	2	22,2	5	31,3	0,02
CLO	4	44,4	8	50,0	
CPO	3	33,4	3	18,7	
Một bên	5	55,6	10	62,5	
Hai bên	4	44,4	6	37,5	
Toàn bộ	2	22,2	10	62,5	
Không toàn bộ	7	77,8	6	37,5	

**T-Test*

Tỉ lệ đa hình của kiểu gen góp phần tạo thành KHM, thể dị bội và dị hình hoàn toàn là cao nhất (lần lượt là 50,0%; 62,5% và 62,5%). Ngược lại, KHVM được ghi nhận với con số thấp nhất với 18,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

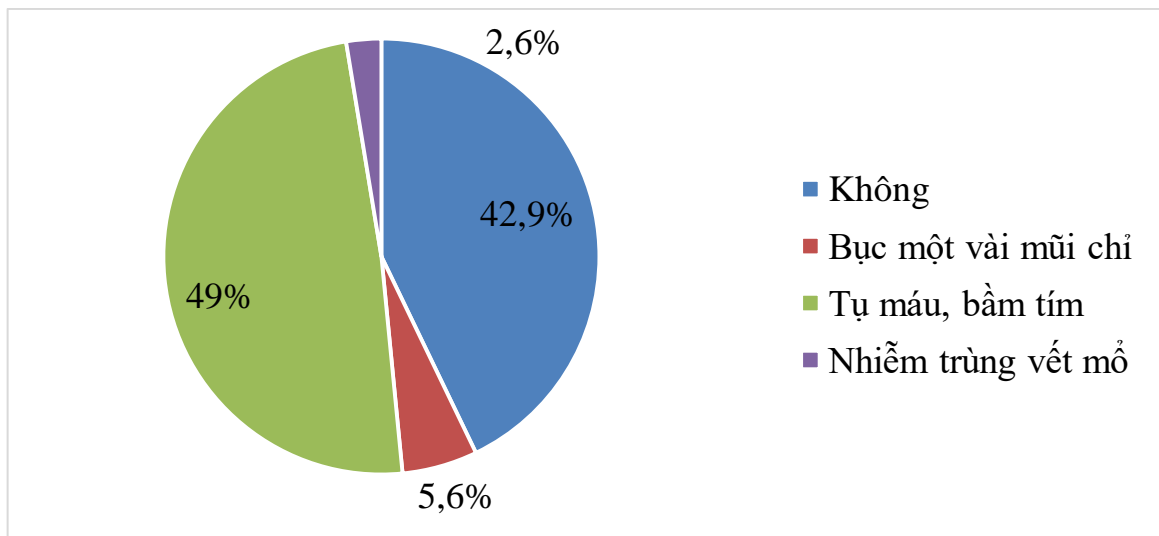
Bảng 3.27. Tỷ lệ alen của C677T và A1298C (n=25)

Đa hình	Alen	Kiểu gen	Số lượng	Tỷ lệ kiểu gen (%)	Tần số alen (%)
C677T	Alen C	CC, CT			80,0
	Alen T	CT	10	40,0	20,0
A1298C	Alen A	AA, AC			82,0
	Alen C	AC	9	36,0	18,0

Tỷ lệ các alen 677T là 20% và ở 1298C là 18%.

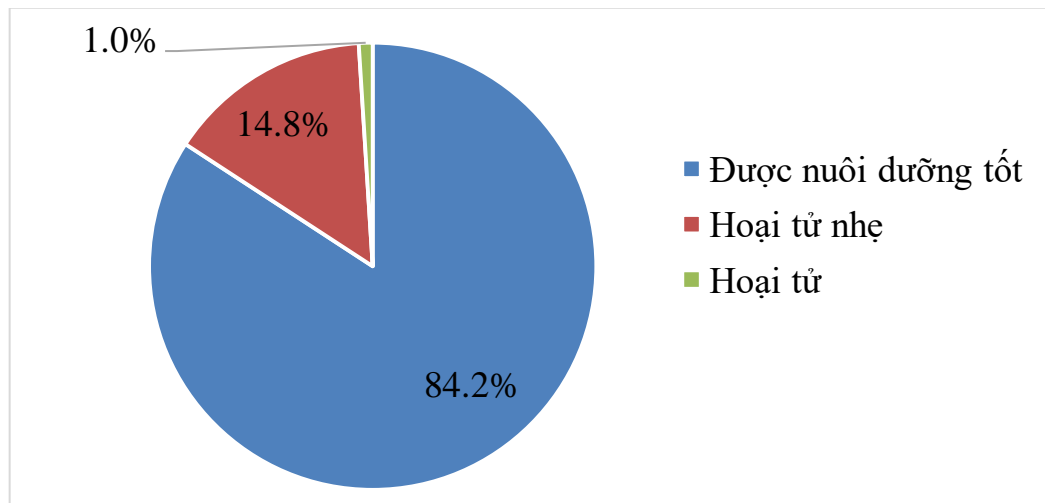
3.4. Đánh giá kết quả sau phẫu thuật của trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng

3.4.1. Đánh giá biến chứng sau mổ



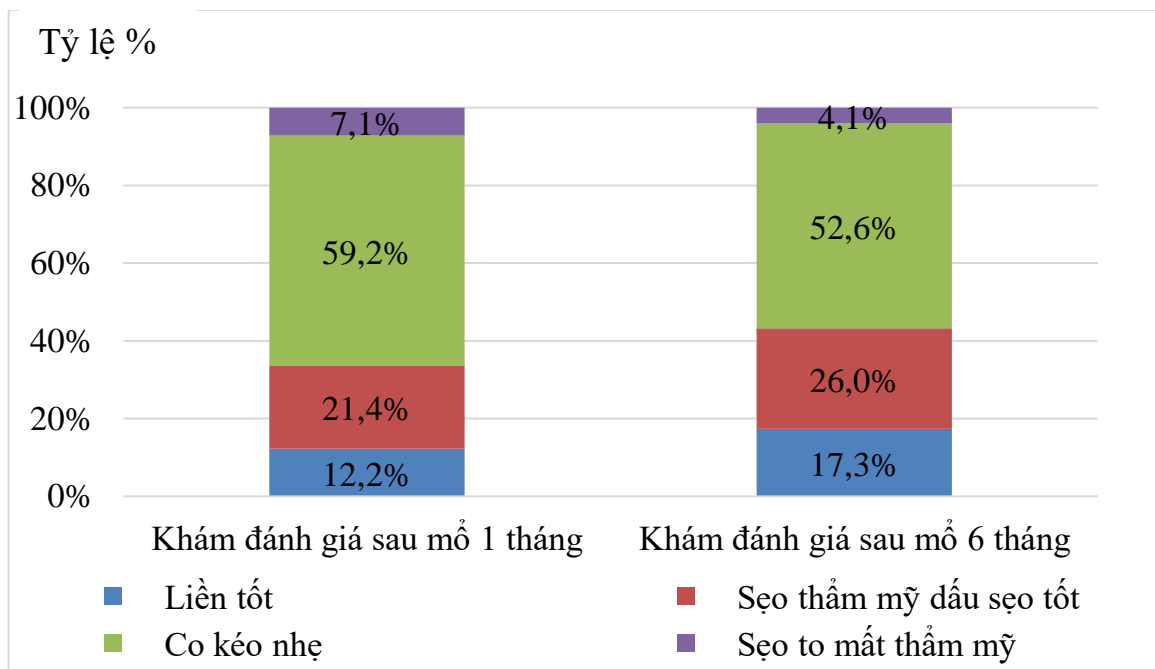
Hình 3.16. Khám đánh giá kết quả sau mổ 1 tuần (n=196)

Tiến hành đánh giá các biến chứng sau phẫu thuật 1 tuần, kết quả cho thấy 43% trẻ không có biến chứng sau mổ. Đối với các trường hợp xuất hiện biến chứng, thường gặp nhất là tụ máu, bầm tím chiếm 49%; bục một vài mũi chỉ 5,6%; tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ rất thấp.



Hình 3.17. Khám đánh giá vạt da sau mổ 1 tuần (n =196)

Tiến hành đánh giá tình trạng vạt da sau phẫu thuật 1 tuần, nhìn chung, tỷ lệ trẻ có vạt da được nuôi dưỡng tốt cao, đạt 84,2%.



Hình 3.18. Khám đánh giá sẹo mổ sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng

Đánh giá sẹo 1 tháng sau mổ cho thấy 12-21% sẹo liên tốt hoặc thâm mỹ tốt, 59,2% sẹo có dấu hiệu co kéo nhẹ và 7,1% sẹo to mất thẩm mỹ. Kết quả 6 tháng sau mổ cho thấy trên tỷ lệ sẹo co kéo nhẹ và sẹo mất thẩm mỹ đã được cải thiện.

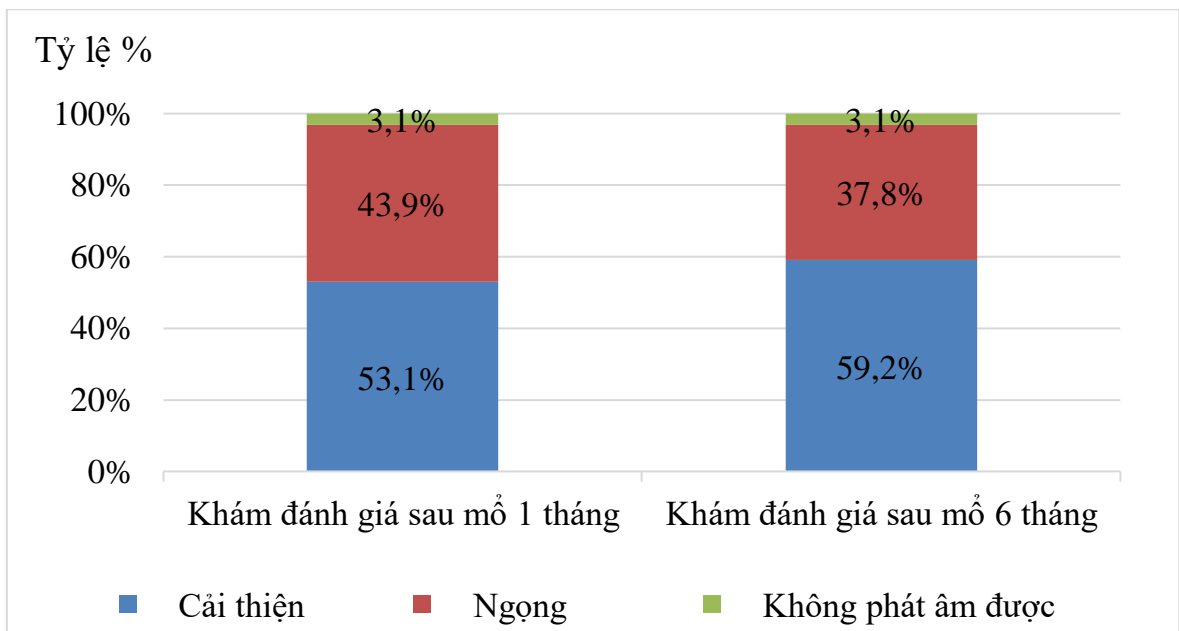
Bảng 3.28. Đánh giá chỉ số hiệu quả sẹo mổ sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng

Sẹo mổ	Sau 1 tháng		Sau 6 tháng		Chỉ số hiệu quả (%)	p-value
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Sẹo to mắt thẩm mỹ	14	7,1	8	4,1	42,9	p < 0,001
Co kéo nhẹ	116	59,2	103	52,6	11,2	
Dấu sẹo tốt	42	21,4	51	26,0	21,4	
Liên tốt	24	12,2	34	17,3	41,7	

**Chi-square test*

Kết quả cho thấy, sẹo mổ sau 6 tháng phẫu thuật có cải thiện hơn so với thời điểm sau phẫu thuật 1 tháng. Cụ thể, tỷ lệ sẹo to mắt thẩm mỹ và sẹo co kéo nhẹ giảm, với CSHQ lần lượt là 42,9% và 11,2%. Tỷ lệ dấu sẹo tốt và sẹo liền tốt tăng, với CSHQ lần lượt là 21,4% và 41,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.4.2. Đánh giá phục hồi chức năng sau mổ KHMVM



Hình 3.19. Khám đánh giá khả năng phát âm sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng

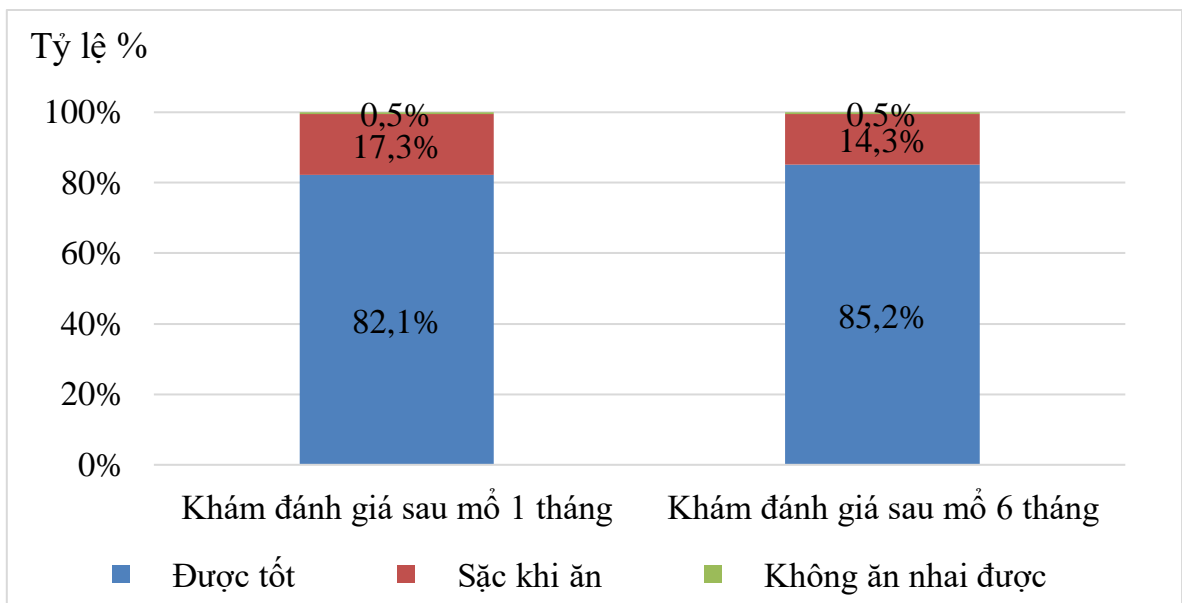
Đánh giá khả năng phát âm sau tháng thứ nhất, hơn 50% trẻ có cải thiện khả năng phát âm nhưng tỷ lệ ngọng vẫn chiếm trên 40%. Sau 6 tháng, tỷ lệ trẻ nói ngọng đã giảm nhưng tỷ lệ không phát âm được vẫn ở mức 3,1%.

Bảng 3.29. Đánh giá chỉ số hiệu quả khả năng phát âm sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng

Phát âm	Sau 1 tháng		Sau 6 tháng		Chỉ số hiệu quả (%)	p-value
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %		
Ngọng	86	43,	74	37,8	14,0	p<0,001
Cải thiện	104	53,1	116	59,2	11,5	
Không phát âm được	6	3,1	6	3,1	0,0	

**Chi-square test*

Sau 6 tháng phẫu thuật, tỷ lệ trẻ còn phát âm ngọng giảm, CSHQ là 14,0%. Tỷ lệ trẻ có cải thiện phát âm tăng 6,1% với CSHQ là 11,5%. Tỷ lệ trẻ không phát âm được không thay đổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Hình 3.20. Khám đánh giá khả năng ăn nhai sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng

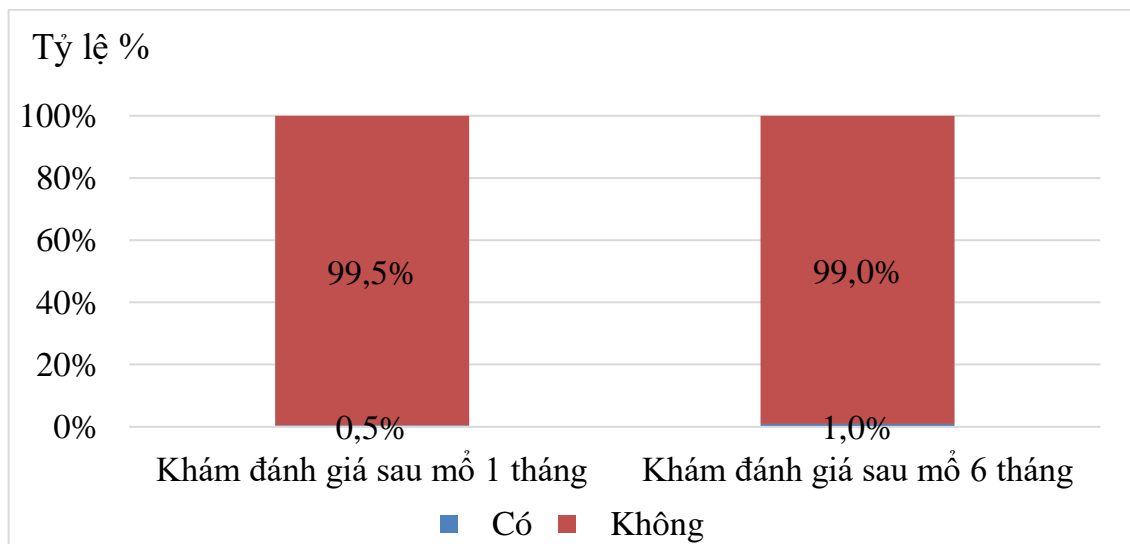
Đánh giá khả năng ăn nhai sau 6 tháng cũng được cải thiện nhưng chưa rõ rệt, đạt hơn 85% trẻ nhai tốt và chỉ có 1 trường hợp là trẻ không nhai được (0,5%) sau 6 tháng.

Bảng 3.30. Đánh giá chỉ số hiệu quả khả năng ăn nhai sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng

Ăn nhai	Sau 1 tháng		Sau 6 tháng		Chỉ số hiệu quả (%)	p-value
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %		
Ăn nhai tốt	161	82,1	167	85,2	3,7	p<0,001
Sặc khi ăn	34	17,3	28	14,3	17,6	
Không ăn nhai được	1	0,5	1	0,5	0,0	

**Chi-square test*

Sau 6 tháng phẫu thuật, khả năng ăn nhai của trẻ được cải thiện so với thời điểm sau phẫu thuật 1 tháng. Tuy nhiên, có 1 trẻ sau 6 tháng phẫu thuật vẫn không ăn nhai được. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Hình 3.21. Khám đánh giá các bệnh nhiễm trùng sau mổ 1 tháng và sau mổ 6 tháng

Sau mổ 1 tháng, chỉ có 1 trẻ có bệnh nhiễm trùng kèm theo. Sau 6 tháng thì có 2 trẻ bị mắc phải vấn đề này (1%).

Bảng 3.31. Đánh giá chỉ số hiệu quả liên quan đến các bệnh nhiễm trùng sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng

Bệnh nhiễm trùng	Sau 1 tháng		Sau 6 tháng		Chỉ số hiệu quả (%)	p-value
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Không	195	99,5	194	99,0	0,5	p<0,001
Có	1	0,5	2	1,0	100	

**Chi-square test*

Kết quả cho thấy, sau 6 tháng phẫu thuật có thêm 1 bệnh nhân mắc bệnh nhiễm trùng, chỉ số hiệu quả là 0,5%. Sự khác biệt về hiệu quả điều trị sau 1 tháng và 6 tháng liên quan đến các bệnh nhiễm trùng có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.32. Đánh giá việc trẻ hòa nhập với cộng đồng sau phẫu thuật

	Số lượng	Tỷ lệ %
Tự tin	146	74,5
Hòa đồng, thích thú	129	65,8
Hòa nhập thích nghi	60	30,6
Rụt rè, tự ti, khép mình	25	12,8

Sau phẫu thuật, phần lớn trẻ có biểu hiện tích cực để hòa nhập với cộng đồng. Kết quả cho thấy, 74,5% trẻ tự tin, 65,8% trẻ hoà đồng thích thú và 30,6% trẻ hòa nhập. Tỷ lệ trẻ sau phẫu thuật vẫn có tâm lý rụt rè, tự ti và khép mình chiếm tỉ lệ nhỏ (khoảng 12,8%).

3.4.3. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau mổ và phục hồi chức năng

Bảng 3.33. Phân bố biến chứng sau mổ 1 tuần theo giới tính (n= 196)

Biến chứng	Giới		Tổng (n,%)	p-value
	Nam (n,%)	Nữ (n,%)		
Không	55 (28,1%)	29 (14,8%)	84 (42,9%)	0,181
Bục một vài mũi chỉ	10 (5,1%)	1 (0,5%)	11 (6,1%)	
Tụ máu, bầm tím	60 (30,6%)	36 (18,4%)	96 (49,0%)	
Nhiễm trùng vết mổ	2 (1,0%)	3 (1,5%)	5 (2,5%)	
Tổng	127 (64,8%)	69 (35,2%)	196 (100,0%)	

Tỷ lệ trẻ nam (28,1%) không xuất hiện biến chứng 1 tuần sau mổ cao gần gấp 2 lần trẻ nữ (14,8%). Tuy nhiên, nhìn chung, các biến chứng sau mổ gặp ở trẻ nam nhiều hơn gấp 10 lần trẻ nữ với biến chứng bục một vài mũi chỉ và cao gấp gần 2 lần với biến chứng tụ máu và bầm tím. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa biến chứng sau phẫu thuật với giới tính ($p > 0,05$).

Bảng 3.34. Phân bố biến chứng sau mổ 1 tuần theo nhóm tuổi (n = 196)

Biến chứng	Tuổi (n,%)		p-value
	≤ 3 tuổi	>3 tuổi	
Không	63 (32,1%)	21 (10,7%)	0,324
Bục một vài mũi chỉ	6 (3,1%)	5 (2,6%)	
Tụ máu, bầm tím	62 (31,6%)	34 (17,3%)	
Nhiễm trùng vết mổ	3 (1,5%)	2 (1,0%)	
Tổng	134 (68,4%)	62 (31,6%)	

Trẻ từ 3 tuổi trở xuống có tỷ lệ (32,1%) không gặp biến chứng cao hơn gấp 3 lần những trẻ trên 3 tuổi (10,7%). Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ ở hai nhóm tuổi không chênh lệch nhiều. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa biến chứng sau phẫu thuật với giới tính ($p > 0,05$).

Bảng 3.35. Phân bố biến chứng sau mổ 1 tuần theo hình thái khe hở (n=196)

Biến chứng	Hình thái khe hở (n,%)		p-value
	KHM/VM đơn thuần	KHMVM	
Không	58 (29,6%)	26 (13,3%)	0,726
Bục một vài mũi chỉ	6 (3,1%)	5 (2,6%)	
Tụ máu, bầm tím	64 (32,7%)	32 (16,3%)	
Nhiễm trùng vết mổ	4 (2,0%)	1 (0,5%)	
Tổng	132 (67,3%)	64 (32,7%)	

Nhìn chung, tỷ lệ không gặp biến chứng ở trẻ mắc KHM/VM đơn thuần (29,6%) cao hơn trẻ mắc KHMVM kết hợp (13,3%). Ghi nhận 4 trẻ mắc KHM/VM đơn thuần bị nhiễm trùng vết mổ sau 1 tuần phẫu thuật nhưng chỉ có 1 trẻ trẻ mắc KHMVM kết hợp bị nhiễm trùng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.36. Tình trạng vật da sau mổ 1 tuần theo giới tính (n = 196)

Vật da	Giới tính (n,%)		p-value
	Nam	Nữ	
Được nuôi dưỡng tốt	105 (53,6%)	60 (30,6%)	0,598
Hoại tử nhẹ	21 (10,7%)	8 (4,1%)	
Hoại tử	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Tổng	127 (64,8%)	69 (35,2%)	

Đánh giá vật da thấy rằng, tỷ lệ hoại tử ở nam nữ là như nhau, đều là 0,5%. Tỷ lệ hoại tử nhẹ ở nam (10,7%) cao gấp 2 lần ở nữ (4,1%). trong khi đó, trẻ nam cũng là đối tượng ghi nhận là có tỷ lệ vật da được nuôi dưỡng tốt cao hơn hẳn trẻ gái. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.37. Tình trạng vạt da sau mổ 1 tuần theo nhóm tuổi (n = 196)

Vạt da	Tuổi (n,%)		p-value
	<=3 tuổi	>3 tuổi	
Được nuôi dưỡng tốt	117 (59,7%)	48 (24,5%)	0,208
Hoại tử nhẹ	16 (8,2%)	13 (6,6%)	
Hoại tử	1 (0,5%)	1 (0,5%)	
Tổng	134 (68,4%)	62 (31,6%)	

Trẻ từ 3 tuổi trở xuống có tỷ lệ vạt da được nuôi dưỡng tốt cao hơn gấp gần 2,5 lần những trẻ trên 3 tuổi (59,7% và 24,5%). Tỷ lệ hoại tử vạt da ở hai nhóm tuổi là tương đương nhau (0,5% và 0,5%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.38. Tình trạng vạt da sau mổ 1 tuần theo hình thái khe hở (n = 196)

Vạt da	Hình thái khe hở (n, %)		p-value
	KHM/VM đơn thuần	KHM/VM phối hợp	
Được nuôi dưỡng tốt	113 (57,7%)	60 (30,6%)	0,355
Hoại tử nhẹ	17 (8,7%)	8 (4,1%)	
Hoại tử	2 (1,0%)	1 (0,5%)	
Tổng	132 (67,3%)	64 (32,7%)	

Mặc dù, trẻ mắc KHM/VM đơn thuần có tỷ lệ vạt da được nuôi dưỡng tốt (57,7%) cao hơn trẻ mắc KHM/VM phối hợp (30,6%) nhưng tỷ lệ hoại tử vạt da ở nhóm này cũng cao hơn. Sau 1 tuần phẫu thuật, số trường hợp hoại tử vạt da được ghi nhận là 3 trẻ, trong đó: 2 trẻ mắc KHM/VM đơn thuần và 1 trẻ KHM/VM kết hợp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.39. Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật sau 1 tháng và 6 tháng

		Sau phẫu thuật 1 tháng		Sau phẫu thuật 6 tháng
		Phát âm	Ăn nhai	Phát âm
Tuổi	≤ 3 tuổi	1	1	1
	>3 tuổi	1,99 (1,07 - 3,70)*	2,58 (1,01 - 6,58)*	1,89 (1,0 - 3,58)*
Hình thái khe hở	KHMVM kết hợp	1	1	1
	KHM/VM đơn thuần	2,83 (1,52 - 5,26)**	3,06 (1,45 - 6,47)*	2,80 (1,52 - 5,19)**

*p-value <0,05; **p-value<0,01

Phát âm: Cải thiện và Không cải thiện/Ngọng;

Ăn nhai: Ăn nhai tốt và Không nhai được/Sặc.

Đánh giá sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng thấy rằng, hai yếu tố tuổi và hình thái khe hở có liên quan đến kết quả sau phẫu thuật về phát âm và ăn nhai của trẻ ($p < 0,05$), cụ thể như sau:

- Yếu tố tuổi của trẻ: Kết quả cho thấy, khả năng phục hồi chức năng sau phẫu thuật ở những trẻ trên 3 tuổi tốt hơn. Đánh giá khả năng phát âm, tỷ lệ phát âm không được cải thiện giảm sau 6 tháng phẫu thuật. Đánh giá khả năng ăn nhai, trẻ trên 3 tuổi có khả năng ăn nhai được cao hơn trẻ dưới 3 tuổi, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau phẫu thuật 1 tháng.

- Yếu tố hình thái khe hở: Trẻ mắc KHM/VM đơn thuần có khả năng phục hồi chức năng sau phẫu thuật tốt hơn trẻ mắc KHM/VM kết hợp. Kết quả cho thấy, trẻ có KHM/VM đơn thuần không cải thiện phát âm giảm xuống sau 6 tháng phẫu thuật so với trẻ mắc KHMVM kết hợp. Đánh giá khả năng ăn nhai, trẻ có KHM/VM đơn thuần có khả năng ăn nhai tốt được cao hơn trẻ có KHMVM kết hợp, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau phẫu thuật 1 tháng.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của trẻ và cha mẹ có con mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Nhóm trẻ

Nghiên cứu tiến hành trên 196 trẻ đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung Ương, Hà Nội. Phần lớn là trẻ từ dưới 3 tuổi, chiếm gần 70%. Trong đó, có 127 trẻ nam (64,8%) và 69 trẻ nữ (35,2%) tương đương tỷ lệ 1,84 nam: 1 nữ, sự chênh lệch giới tính được thể hiện rõ ràng hơn so với các nghiên cứu trước đây. Tỷ lệ này tại Trung Quốc xấp xỉ 1,13 nam : 1 nữ [35]; tại Iran xấp xỉ 1,22 nam : 1 nữ [36]. Nhưng nhìn chung, các kết quả trước đây đều chỉ ra rằng dị tật này thường gặp ở nam giới hơn nữ giới.

- Đặc điểm chung của cha mẹ

Mặc dù phần lớn cha mẹ có con khi họ dưới 30 tuổi nhưng tỷ lệ có con sau 30 vẫn khá cao. Trong đó, tỷ lệ vợ có thai sau 30 tuổi chiếm 37,2% và ở chồng là 46,4%. Sự khác biệt về tuổi của cha mẹ khi mẹ mang thai có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Một nghiên cứu nhằm phân tích xu hướng dị tật bẩm sinh của KHMVM ở Thượng Hải từ năm 2007-2016 cho biết, khi tuổi mẹ quá thấp hoặc quá cao, nguy cơ trẻ sơ sinh bị nứt môi và hở hàm ếch có thể tăng lên. Tỷ lệ này lên tới 130,8/1 triệu trẻ nếu tuổi mẹ dưới 20 và lên tới 188,2/1 triệu khi tuổi mẹ trên 40 tuổi [22]. Một nghiên cứu khác cũng tại Trung Quốc tiến hành từ năm 2015-2018 cho thấy nguy cơ mắc dị tật này ở thai nhi gia tăng ở phụ nữ trẻ và phụ nữ lớn tuổi ($p < 0,05$). Đặc biệt, khi so sánh từ nhóm tuổi với nhóm tuổi từ 25-29 tuổi, tỷ lệ mắc dị tật KHMVM ở trẻ sơ sinh khi bà mẹ sinh con từ trên 35 tuổi cao hơn nhiều ($p < 0,05$). Bên cạnh đó, ngoại trừ nứt môi,

tỷ lệ sút môi và / hoặc hở hàm ếch ở trẻ sơ sinh do bà mẹ dưới 24 tuổi sinh ra cao hơn đáng kể so với nhóm bà mẹ 25-29 tuổi ($p < 0,05$) [35].

Tìm hiểu một số đặc điểm nhân khẩu học của cha mẹ trẻ cho thấy, khoảng 10% đã tốt nghiệp trình độ ĐH/sau ĐH với nghề nghiệp phổ biến là lao động tự do (chiếm 30 – 40%) và nông dân (26 – 29%). Do vậy, đa số có mức thu nhập bình quân hàng tháng khoảng 8,5 triệu đồng, dao động ở mức 5-30 triệu đồng. Mức thu nhập này cao hơn rất nhiều thu nhập bình quân đầu người/tháng năm 2020 là đạt khoảng 4,2 triệu đồng [102]. Không chỉ nghiên cứu của chúng tôi, nhiều nghiên cứu trước đây cũng cho thấy rằng đặc điểm của phần lớn gia đình có trẻ mắc dị tật KHMVM là cha mẹ có trình độ học vấn và địa vị xã hội thấp hoặc trung bình, thu nhập thấp hoặc thất nghiệp. Nghiên cứu của Yanru Hao và cộng sự (2015) tại Trung Quốc cho thấy, nếu cha mẹ có trình độ học vấn kém (tiểu học hoặc trung học cơ sở) và thu nhập thấp (<10.000 nhân dân tệ/năm) có khả năng sinh con mắc dị tật cao hơn nhóm còn lại [40]. Nghiên cứu của Alfwaress FS (2017) cho biết hầu hết trẻ sinh ra mắc dị tật đều ở các gia đình có địa vị xã hội trung bình [41]; Sima Dabbaghi Galeh (2020) cũng cho kết quả tương đồng với tỷ lệ trẻ được ghi nhận tại những gia đình có tình trạng kinh tế, xã hội trung bình đạt 47,66% [36]. Nghiên cứu của Phumzile Hlongwa và cộng sự (2018) trên đối tượng là người chăm sóc trẻ mắc dị tật KHMVM tại 11 bệnh viện tại Nam Phi cho thấy tỷ lệ tốt nghiệp cấp ba của những người tham gia rất thấp, chỉ đạt 2,6%, còn lại là tốt nghiệp tiểu học và trung học cơ sở. Tỷ lệ thất nghiệp chiếm tới trên 70% [42]. Nghiên cứu của tác giả Va Ha Dien và cộng sự (2018) tại miền Nam Việt Nam cho kết quả tương đồng với trên 85% gia đình có thu nhập từ dưới 10 triệu VNĐ và trình độ giáo dục cao nhất mà cha mẹ trẻ đạt được là tốt nghiệp trung học cơ sở và trung học phổ thông, tỷ lệ tốt nghiệp cao đẳng/đại học chỉ dưới 20% [44].

Tuy nhiên, có thể do khác biệt liên quan địa điểm tiến hành nghiên cứu, đặc điểm dân cư và các vấn đề liên quan đến phân bổ nguồn lực y tế mà nghiên

cứu tại bang Michigan, Mỹ (2019) trên 60 cha mẹ trẻ mắc dị tật đã báo cáo kết quả khác với 85% cha mẹ đã tốt nghiệp cao đẳng/đại học và gần một nửa số đó có thu nhập trên 100.000 USD/năm và trên ¼ có thu nhập từ 60.000 – 100.000 USD/năm [103]. Nghiên cứu tại Trung Quốc cũng cho kết quả tương tự với với tỷ lệ sút môi và / hoặc hở hàm ếch ở các gia đình có thu nhập cao (thu nhập bình quân đầu người của hộ gia đình mỗi năm lớn hơn hoặc bằng 8000 nhân dân tệ) nói chung lớn hơn so với các gia đình có thu nhập thấp (bình quân đầu người thu nhập của hộ gia đình mỗi năm dưới 4000 nhân dân tệ hoặc từ 40.000 đến 8000 nhân dân tệ) [35].

4.1.2. Kiến thức của cha mẹ về khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Tìm hiểu về mức độ hiểu biết của cha mẹ trong chăm sóc trẻ mắc dị tật KHMVM cho thấy, hơn 1/5 cha mẹ không biết nguyên nhân khiến trẻ mắc dị tật và hơn 1/2 cha mẹ không biết trẻ có thể mắc dị tật KHMVM trong giai đoạn nào của thai kỳ. Thực trạng hạn chế kiến thức cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Erik Berg và cộng sự tại Na Uy (2016), kiến thức về các nguy cơ sức khỏe lâu dài của phụ huynh đối với trẻ em mắc KHMVM còn hạn chế, tuy nhiên nghiên cứu này cũng phát hiện cha mẹ có những lo ngại hợp lý liên quan đến các yếu tố nguy cơ mặc dù sự hiểu biết của họ không đầy đủ [104]. Chính vì hiểu biết của cha mẹ không đầy đủ phần nào làm một trong những nguyên nhân quan trọng khiến tỷ lệ phát hiện dị tật sau sinh rất cao, chiếm đến 54%. Tỷ lệ phát hiện dị tật trong 3 tháng đầu thai kỳ rất thấp. Phát hiện dị tật muộn ảnh hưởng nhiều đến việc tư vấn chăm sóc sức khỏe cho bà mẹ trong thời kỳ mang thai cũng như tư vấn chăm sóc sức khỏe cho trẻ sau sinh và gián tiếp tác động đến sức khỏe thể chất, tinh thần của trẻ sau này.

Có một lịch trình phẫu thuật tốt nhất mà giờ đây được áp dụng phù hợp cho trẻ mắc KHMVM như sau:

- Thời gian phẫu thuật: Thời gian phẫu thuật đóng KHM là khi trẻ tầm 3 tháng tuổi (Hà Nội thì phẫu thuật được tiến hành khi trẻ 6 tháng tuổi). Thời gian

phẫu thuật đóng KHVM (vòm miệng mềm và vòm miệng cứng) thích hợp khi trẻ từ 9 tháng đến 1 tuổi (tại Hà Nội, hầu hết chọn thời điểm là trẻ đạt 18 tháng).

- Thời gian điều trị chỉnh nha: bắt đầu từ khi 7 tuổi kéo dài đến 18 tuổi.
- Thời gian phẫu thuật ghép xương ổ răng: khi trẻ đạt từ 9-11 tuổi.

Ngoài ra có các phẫu thuật thẩm mỹ và sửa chữa khác được thực hiện tốt nhất khi trẻ đạt 15 tuổi trở lên. Các phẫu thuật điều trị chỉnh hình xương hàm sau 18 tuổi. Các điều trị về răng miệng, tai mũi họng,... định kỳ trong suốt quá trình sống của trẻ.

Việc lựa chọn thời điểm phẫu thuật thích hợp có ảnh hưởng rất lớn đến hiệu quả điều trị, phẫu thuật của trẻ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ cha mẹ biết điều kiện để phẫu thuật cho trẻ bị KHMVM đơn thuần hoặc kết hợp khá thấp, trong đó tỷ lệ biết điều kiện phẫu thuật cho trẻ KHVM cao hơn KHM. Gần 60% cha mẹ không biết về điều trị sau phẫu thuật cho trẻ. Khi được yêu cầu đánh giá về tầm quan trọng của bác sĩ trong điều trị cho trẻ, bác sĩ phẫu thuật hàm mặt và bác sĩ tạo hình thẩm mỹ được cho là có vai trò quan trọng. Như vậy, qua tìm hiểu, nhìn chung kiến thức và mức độ hiểu biết của phụ huynh về dị tật KHMVM còn rất hạn chế mặc dù họ có con cái mắc dị tật này. Điều này đặt ra vấn đề trong việc tư vấn, truyền thông giáo dục sức khỏe sinh sản, đặc biệt các các vấn đề liên quan đến dị tật thai nhi nói chung và KHMVM nói riêng.

Hai nguồn thông tin về chăm sóc trẻ chủ yếu là mạng internet và cán bộ y tế xã. Ngoài ra, còn một số nguồn thông tin khác thường được sử dụng là tự tìm hiểu, qua đài báo và dựa kinh nghiệm. Tuy nhiên, khi tìm kiếm thông tin trên internet cha mẹ cần đặc biệt lưu ý rằng các thông tin trên internet rất đa dạng cả về số lượng và chất lượng nhưng phần lớn chúng chưa được kiểm chứng, thường không rõ đúng sai, nhiều thông tin sai, mâu thuẫn nhau hoặc lặp đi lặp lại làm hạn chế khả năng tiếp cận và thời gian tìm kiếm. Do vậy, khi tìm kiếm thông tin qua kênh này, các bậc phụ huynh nên thận trọng, sàng lọc kỹ và

nên truy cập các địa chỉ tin cậy như từ bác sĩ chuyên khoa, các bài báo khoa học, trang web của bệnh viện, viện nghiên cứu, v.v. Phụ huynh cần lưu ý, việc tìm kiếm thông tin trên internet chỉ mang tính chất tham khảo vẫn cần sự xác thực và thăm khám từ bác sĩ có chuyên môn. Một số nghiên cứu cho thấy rằng các bậc cha mẹ chậm trễ trong việc thu thập thông tin từ các chuyên gia y tế và đã tìm kiếm thông tin trên internet, điều này làm trầm trọng thêm sự lo lắng và đau khổ của họ [105].

4.1.3. Cảm nhận của cha mẹ và đánh giá về thái độ của người thân, cộng đồng và chính quyền đối với trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Khi được hỏi cảm nhận và đánh giá của cha mẹ về thái độ của bản thân và các thành viên khác trong gia đình, hầu hết đều bày tỏ sự lo lắng, chán nản, mệt mỏi, sốc hay sợ hãi khi con bị mắc KHMVM. Trong đó, hầu hết biểu lộ cảm xúc lo lắng, sốc, đau đớn và sợ hãi và cho biết người thân trong gia đình cũng có cảm nhận tương tự. Mô tả cảm xúc của cha mẹ khi có con mắc dị tật, nhiều nghiên cứu trước đây cho biết cảm xúc phổ biến là sốc, đau khổ và lo lắng [106], [107]. Một nghiên cứu khác tại Brazil cho biết việc con phải nhập viện thường xuyên làm tăng thêm cảm giác căng thẳng, sợ hãi, lo lắng và bất lực của cha mẹ với mức độ căng thẳng của cha mẹ cao hơn trước khi con họ phẫu thuật chỉnh sửa [108]. Nghiên cứu của Phumzile Hlongwa và cộng sự (2018) cho biết một số trải nghiệm cảm xúc của những người chăm sóc trẻ bị KHMVM là sốc, lo lắng, xót xa, buồn bã và đau khổ vì họ không biết rằng con mình mắc dị tật. Qua những cuộc phỏng vấn định tính, nhiều bà mẹ cho biết họ đã khóc không thể kiểm soát được, cảm giác tội lỗi, tự trách, thậm trí là la hét khi nhìn thấy con mình. Một số trường hợp khác còn cho biết, người cha thậm chí đã từ chối nhận con, phủ nhận đó là con họ hoặc bỏ đi [42]. Những bà mẹ có con bị sứt môi bày tỏ sự tổn thương sau khi sinh và cho rằng nguyên nhân gây ra sứt môi là do ma quỷ hoặc linh hồn tổ tiên hoặc ý muốn của Chúa. Các bậc cha mẹ cũng nói về sự kỳ thị đã trải qua, vì con cái của họ bị sứt môi thường

bị coi là những kẻ bị ruồng bỏ trong cộng đồng của họ [107], [109]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả khả quan hơn rất nhiều, hầu hết cha mẹ cảm nhận được sự thừa nhận của cộng đồng, xã hội đối với trẻ, rất ít cha mẹ cảm thấy con mình bị người khác tỏ vẻ không thích hoặc dị nghị, xa lánh. Nghiên cứu trước đây cũng cho biết rằng, sự chấp nhận của cộng đồng cũng là một trong những mối bận tâm của cha mẹ. Họ lo lắng những khó khăn trong giao tiếp của trẻ sẽ ảnh hưởng đến việc đi học và sự chấp nhận của bạn bè. Chính vì tâm lý này mà nhiều phụ huynh hy vọng con mình được học ở các trường bình thường thay vì trường đặc biệt dành cho trẻ khuyết tật [42].

Nhiều cha mẹ cho biết, họ cảm thấy biết ơn người thân trong gia đình và bạn bè đã quan tâm và thấu hiểu họ. Tuy nhiên, một số lại lựa chọn xa lánh bạn bè, người thân, những người chưa từng nhìn thấy dị tật ở trẻ do không muốn làm tổn thương họ. Phần lớn cha mẹ cảm thấy không thoải mái nếu để con xuất hiện ở nơi công cộng do có quá nhiều “sự quan tâm” và lời nói gây tổn thương, đàm tiếu đối với đứa trẻ. Họ chỉ thoải mái tiếp xúc với con ở nơi công cộng sau khi phẫu thuật môi được thực hiện [42].

Cha mẹ cho biết các hình thức hỗ trợ, quản lý của chính quyền đối với trẻ KHMVM mà họ nhận được là tư vấn trực tiếp và gọi điện tư vấn. Mặc dù vẫn tồn tại một số trường hợp cha mẹ cho biết trẻ không nhận được sự can thiệp, hỗ trợ từ chính quyền, nhưng tỷ lệ này không lớn, chiếm 16,3%. Trong một nghiên cứu năm 2002 từ Pretoria, Nam Phi, trong đó khám phá kinh nghiệm chẩn đoán sớm môi trước và sau sinh của các bà mẹ, người ta phát hiện ra rằng thời điểm chẩn đoán không ảnh hưởng đến nhu cầu hỗ trợ tinh thần, thông tin, tương tác với các bậc cha mẹ khác, cách tiếp cận chăm sóc và điều trị theo nhóm đa ngành [110]. Một nghiên cứu khác (2014) tại một bệnh viện tư nhân về trải nghiệm của cha mẹ khi có trẻ bị KHMVM cho thấy, cha mẹ hài lòng với phương pháp điều trị mà họ nhận được, nhưng bày tỏ sự không hài lòng với việc hỗ trợ tài chính để điều trị, đưa đón đến cơ sở, thiếu thông tin và

giáo dục [106]. Nghiên cứu tại Nam Phi (2018) cho biết, một số cha mẹ cho biết con họ nhận được sự điều trị tốt, được cung cấp đầy đủ thông tin tư vấn khi sử dụng dịch vụ y tế tại các thành phố lớn bởi các chuyên gia và được phẫu thuật miễn phí. Tuy nhiên phần lớn cho biết các khiếm khuyết như thiếu thông tin về tình trạng của trẻ khi sinh, thiếu sự giải thích về KHMVM, hành vi và thái độ thô lỗ của y tá tại phòng khám phụ sản khiến cha mẹ trẻ cảm thấy bị tổn thương và sốc [42].

4.2. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng

- Tuổi, giới của trẻ

Đặc điểm tuổi và giới tính của trẻ mắc KHM và/hoặc KHVM có thể có sự khác biệt tùy thuộc vào từng quốc gia và vùng miền khác nhau. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chỉ ra một số đặc điểm chung.

Theo một số nghiên cứu, trẻ em nam thường mắc KHMVM nhiều hơn so với trẻ em nữ. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy rằng tỷ lệ nam/nữ cho KHMVM tỉ lệ là 2:1 đến 3:1. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho thấy rằng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ giới tính [111], [112].

Về độ tuổi, trẻ em mắc KHMVM thường được chẩn đoán ở độ tuổi rất sớm, thường trong vòng 1-2 năm đầu đời. Tuy nhiên, độ tuổi chẩn đoán cũng phụ thuộc vào mức độ của KHMVM. Trẻ em mắc hở hàm ếch và hở âm đạo nhẹ thường được chẩn đoán sớm hơn so với trẻ mắc KHMVM nặng.

Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng trẻ em mắc KHMVM thường có tỷ lệ sinh non và trẻ sơ sinh có cân nặng thấp hơn so với trẻ em không mắc KHMVM. Ngoài ra, các trẻ mắc KHMVM cũng thường có tỷ lệ cao hơn về các bệnh tim mạch, bệnh tai, mũi, họng và răng miệng.

Một số nguyên nhân được cho là gây ra KHMVM là do di truyền, do các yếu tố môi trường hoặc do sự kết hợp giữa các yếu tố di truyền và môi trường.

Tuy nhiên, vẫn cần nhiều nghiên cứu để hiểu rõ hơn về nguyên nhân gây ra KHMVM và cách phòng ngừa bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, hình thái KHMVM đơn thuần chiếm đa số với 132/196 trẻ tương đương 67,3%, gấp hơn 2 lần trẻ mắc đồng thời cả hai dị tật, trong đó tỷ lệ trẻ nam mắc dị tật đều cao hơn trẻ nữ ở cả hai hình thái. Tuy nhiên, kết quả này không thể hiện được mối liên quan giữa giới tính và đặc điểm hình thái của dị tật. Nghiên cứu của Chincharadze và cộng sự (2017) thấy rằng, mặc dù thông thường KHVM là phổ biến hơn ở trẻ gái, nhưng trong nghiên cứu của họ, tỷ lệ mắc ở trẻ trai cao hơn, cụ thể 53,6% so với 46,4%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [21]. Theo tổng hợp từ một nghiên cứu tại Thượng Hải - Trung Quốc (2018) khi phân tích tỷ lệ dị tật bẩm sinh KHMVM của trẻ sơ sinh ở Thượng Hải trong năm 2007 và 2016. Nghiên cứu mô tả xu hướng thay đổi của dị tật này trong 10 năm theo dõi, tỷ lệ dị tật bẩm sinh KHMVM nói chung có xu hướng giảm dần, trong đó KHMVM kết hợp giảm rõ rệt, nhưng tỷ lệ trẻ mắc KHVM đơn thuần có xu hướng ngày càng tăng. Cụ thể, tỷ lệ dị tật KHMVM kết hợp là 937/1 triệu trẻ sơ sinh cho thấy xu hướng giảm 28,20% so với số liệu năm 2007. Tỷ lệ mắc chung của trẻ sơ sinh có dị tật KHMVM kết hợp giảm 54,60%, tuy nhiên tỷ lệ dị tật bẩm sinh KHVM đơn thuần chỉ giảm 14,34%. Số trẻ sơ sinh mắc KHVM đơn thuần ở nữ cao hơn 1,6 lần so với trẻ nam. Trẻ sơ sinh nam bị KHM đơn thuần cao hơn 1,8 lần so với trẻ nữ. Trẻ sơ sinh nam mắc KHMVM kết hợp nhiều gấp 1,5 lần so với trẻ nữ [22]. Nghiên cứu tại Iran (2020) cho biết trẻ nam có tỷ lệ sinh ra mắc dị tật KHM, KHMVM kết hợp cao hơn nữ giới nhưng tỷ lệ trẻ nữ sinh ra mắc dị tật KHVM lại cao hơn [36].

Hiện nay, nhờ vào những tiến bộ về khoa học kỹ thuật, hiểu biết về chăm sóc sức khỏe sinh sản được nâng cao mà tỷ lệ trẻ sinh ra mắc dị tật KHMVM có xu hướng giảm. Số liệu thống kê tỷ lệ dị tật bẩm sinh KHMVM nói chung ở Thượng Hải từ năm 2007 đến 2016 có xu hướng giảm dần, trong đó KHMVM

kết hợp giảm rõ rệt. Tỷ lệ mắc của trẻ sơ sinh mắc KHMVM kết hợp giảm 54,60% và tỷ lệ mắc KHVM đơn thuần giảm 14,34% [22].

Về tiền sử gia đình, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ trẻ có tiền sử gia đình mắc dị tật là 12,8%, thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu trước đây thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam (2018) là 15,9% [44]; tại Iran (2020) là 22,4% [36].

Những nghiên cứu trước đây đây trên quy mô lớn còn cho thấy sự ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc với nguy cơ mắc dị tật KHMVM. Cụ thể, dị tật bẩm sinh này đã được nghiên cứu rộng rãi ở các quần thể người da trắng, đặc biệt là ở Châu Âu và Bắc Mỹ [10]. Tổng hợp từ nhiều báo cáo khác nhau, tỷ lệ này là khoảng 1/750 ở trẻ da trắng và 1/2000 ở trẻ em da đen [18]. Nghiên cứu của Habib (1978) và Mitchell (1997) đều cho thấy chủng tộc là biến nhân khẩu học liên quan đến tỷ lệ mắc KHMVM ở trẻ với tỷ lệ cao nhất được ghi nhận theo thứ tự là người châu Á, người da trắng và thấp nhất là người gốc Phi [37], [38]. Nghiên cứu của Tanaka (2012) cũng chứng minh được tỷ lệ phổ biến của dị tật này theo thứ tự giảm dần là Châu Á, Châu Mỹ, Châu Âu [39]. Thêm vào đó, tỷ lệ mắc dị tật giữa của trẻ ở các nước phát triển thấp hơn đáng kể so với khu vực còn lại. Tại khu vực Châu Á, nghiên cứu của Margaret E Cooper (2006) đã tiến hành tỷ lệ mắc dị tật KHMVM tại Trung Quốc và Nhật Bản và các quốc gia Châu Á khác. Kết quả cho thấy, tỷ lệ KHMVM trung bình tại khu vực châu Á là 1,33/1000 trẻ; Trung Quốc là 1,30/1000 trẻ; Nhật Bản là 1,34/1000 trẻ. Nhìn chung, tỷ lệ mắc dị tật KHMVM ở trẻ sinh ra sống ở Trung Quốc và Nhật Bản thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ về dị tật này được báo trước đó là 2/1000 đối với khu vực Châu Á [20].

Về ảnh hưởng của các thói quen sinh hoạt, tỷ lệ người cha không sử dụng cả thuốc và rượu chỉ đạt 8%, còn lại hầu hết sử dụng ít nhất một trong hai loại chất kích thích này. Như vậy, có thể nói rằng tỷ lệ bà mẹ đã từng hút thuốc thụ động khá cao và cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu tại Iran với gần 30% [36].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng không cho thấy mối liên quan giữa yếu tố như tiền sử gia đình, bệnh tật của mẹ trẻ khi mang thai hay thói quen sử dụng chất kích thích của người cha với hình thái dị tật. Trong khi đó, việc hút thuốc thụ động của bà mẹ trong quá trình mang thai, ốm nghén nặng trong thời gian đầu của thai kỳ đã được chứng minh là có liên quan đến dị tật KHMVM của thai nhi [43], [113]. Nghiên cứu tại Trung Quốc (2015) cũng cho biết thói quen sử dụng rượu của cha và hút thuốc lá thụ động của mẹ trong quá trình mang thai có thể làm tăng tỷ lệ trẻ mắc dị tật [40]. Năm 2018, tác giả Vu Ha Dien và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu ở miền Nam, Việt Nam nhằm điều tra mối liên quan giữa phơi nhiễm ở người mẹ trong ba tháng đầu thai kỳ và tỷ lệ mắc KHMVM ở trẻ được sinh ra. Kết quả chỉ ra rằng hút thuốc lá thụ động có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc dị tật KHM trong phân tích đơn biến. So với những người không uống rượu, những bà mẹ cho biết tiêu thụ đồ uống có chứa caffeine có nhiều khả năng sinh con bị KHM hơn (aOR = 5,89; KTC 95%, 1,08–32,00). Sử dụng axit folic và bổ sung vitamin tổng hợp đồng thời có liên quan đến việc giảm nguy cơ mắc KHM (aOR = 0,01; KTC 95%, 0,00–0,09 và aOR = 0,03; KTC 95%, 0,01–0,13, tương ứng) [44].

- Đặc điểm lâm sàng

Theo nghiên cứu của WHO (2017), tỷ lệ mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng trên thế giới dao động từ 1/500 đến 1/2500 trẻ sinh. Tỷ lệ này khác nhau ở các quốc gia và vùng lãnh thổ khác nhau. Tại châu Á, tỷ lệ trung bình mắc KHMVM đơn thuần dao động từ 1/500 đến 1/1000 trẻ sinh, trong khi tỷ lệ mắc KHMVM phối hợp dao động từ 1/2500 đến 1/3000 trẻ sinh. Tại châu Âu, tỷ lệ mắc KHMVM đơn thuần dao động từ 1/700 đến 1/1000 trẻ sinh, trong khi tỷ lệ mắc KHMVM phối hợp dao động từ 1/3000 đến 1/5000 trẻ sinh. Tại châu Mỹ, tỷ lệ mắc KHMVM đơn thuần dao động từ 1/500 đến 1/2500 trẻ sinh, trong (3. khi tỷ lệ mắc KHM/VM phối hợp dao động từ 1/2500 đến 1/3000 trẻ sinh [114].

Tuy nhiên, nghiên cứu của Derijcke et al. (2018) cho thấy rằng tại Bỉ, tỷ lệ mắc KHMVM đơn thuần dao động từ 1/600 đến 1/700 trẻ sinh, trong khi tỷ lệ mắc KHMVM phối hợp dao động từ 1/2000 đến 1/3000 trẻ sinh. Điều này cho thấy rằng tỷ lệ mắc KHMVM có thể khác nhau ở các quốc gia và vùng lãnh thổ khác nhau [115].

Tóm lại, tỷ lệ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng đơn thuần và phối hợp trên thế giới khác nhau ở các quốc gia và vùng lãnh thổ khác nhau. Việc xác định tỷ lệ mắc KHM/VM có thể giúp các chuyên gia y tế và nhà quản lý sức khỏe phát hiện và đưa ra các biện pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả hơn.

Mỗi hình thái của dị tật có ảnh hưởng khác nhau đến sức khỏe của người bệnh. Trong số những người bị KHMVM đơn thuần, cho thấy gia tăng nguy cơ khuyết tật trí tuệ và bại não. Những người bị KHMVM đơn thuần có tỷ lệ tử vong tăng cùng với tăng nguy cơ khuyết tật trí tuệ, rối loạn lo âu, rối loạn phổ tự kỷ. Từ đó ta thấy rằng những trẻ sinh ra chỉ bị KHM không có sự khác biệt đáng kể so với những người không mắc dị tật này về nguy cơ mắc các vấn đề sức khỏe. Tuy nhiên, những người bị hở vòm miệng đơn thuần có nguy cơ sức khỏe và tử vong tăng lên [104].

Phần lớn bà mẹ cho biết họ hoàn toàn khỏe mạnh trong quá trình mang thai, không mắc bệnh gì. Chiếm trên 30% mắc bệnh trong 3 tháng đầu, tỷ lệ bà mẹ mắc bệnh giai đoạn 3 tháng giữa và 3 tháng cuối rất ít. Các bệnh thường mắc là cảm cúm, ho, sốt, tiêu chảy, sốt rét, v.v. Một số loại thuốc mẹ thường sử dụng (nếu có) là thuốc cảm cúm, thuốc bổ và kháng sinh. Các yếu tố này đã được chứng minh là có ảnh hưởng và tăng nguy cơ mắc dị tật thai nhi. Cùng với đó, các yếu tố nguy cơ khác được cho là có tác động tiêu cực đến việc mắc dị tật ở thai nhi là nhiễm virus, sử dụng thuốc khác như thuốc hạ sốt, giảm đau và chống nhiễm trùng..., nhiễm kim loại nặng, thuốc trừ sâu, tiếp xúc với dung môi hữu cơ [40]. Nghiên cứu của Sabbagh và cộng sự (2015) tiến hành trên nhóm trẻ mắc dị tật KHMVM (nhóm bệnh) và trẻ bình thường (nhóm chứng) thấy rằng tỷ lệ bà mẹ có con trong nhóm bệnh sử dụng các loại thuốc trong những tháng

đầu thai kỳ được cao hơn hẳn nhóm chứng như thuốc kháng sinh, nhưng sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê khi bà mẹ sử dụng thuốc trong kỳ thai nghén ($p=0,021$, $OR=2.71$, 95% CI: 1,11 – 6,62); sử dụng thuốc chống nôn ($p=0,005$, $OR=2.85$, 95% CI: 1,3 - 6). Nghiên cứu cũng cho biết rằng, việc bổ sung vitamin, acid folic và canxi trong 3 tháng đầu thai kỳ có tác dụng bảo vệ trẻ sơ sinh trước nguy cơ mắc dị tật, tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê đối với việc bổ sung canxi [43]. Nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy được mối liên hệ giữa trình trạng sử dụng thuốc khi mang thai và hình thái dị tật. Thêm vào đó, nghiên cứu này cũng có một số hạn chế khi chưa đề cập chi tiết đến việc sử dụng các loại thuốc trong quá trình mang thai của bà mẹ nên không thể tìm hiểu được tác động của những loại thuốc này đến việc hình thành dị tật thai nhi.

Tỷ lệ mẹ có căng thẳng, stress trong khi mang thai thấp và không liên quan đến hình thái dị tật của trẻ ($p>0,05$). Các vấn đề khác như căng thẳng, bị dọa sảy thai, ốm nghén nặng và các vấn đề liên quan đến gia đình được báo cáo là thường xuyên hơn ở các bà mẹ có con mắc KHMVM nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [43]. Tuy nhiên, sự ảnh hưởng của các yếu tố tiêu cực, stress trong cuộc sống của người mẹ với nguy cơ mắc KHMVM ở con không nhất quán và còn gây nhiều tranh cãi [40].

- Những vấn đề mà trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng gặp phải và cách chăm sóc trẻ

Khe hở môi khe hở môi và/ hoặc vòm miệng là các khuyết tật hàm mặt phổ biến ở trẻ em. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá các đặc điểm lâm sàng của trẻ mắc KHM/VM. Theo nghiên cứu của Tolarova và Cervenka (1998), trẻ em mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng thường có kích thước hàm và răng nhỏ hơn so với trẻ em không bị khuyết tật này. Điều này có thể dẫn đến các vấn đề về chức năng nhai và nói của trẻ, gây ra các vấn đề liên quan đến dinh dưỡng và phát triển ngôn ngữ [116]. Ngoài ra, trẻ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng cũng có khả năng bị ảnh hưởng đến sự phát triển của

tai giữa và ống tai. Theo nghiên cứu của Cobourne và các đồng nghiệp (2009), trẻ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng có tỷ lệ bị loét tai giữa, viêm tai giữa và nhiễm trùng tai giữa cao hơn [117].

Vấn đề tâm lý cũng là một vấn đề quan trọng cần được quan tâm đối với trẻ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng. Theo nghiên cứu của Brosen và các đồng nghiệp (2018) trẻ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng có tỷ lệ cao hơn bị rối loạn tâm lý và hành vi, đặc biệt là rối loạn lo âu và trầm cảm [118]. Ngoài ra, các vấn đề xã hội cũng là một vấn đề quan trọng đối với trẻ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng. Nghiên cứu của Khochtali et al. (2019) đã chỉ ra rằng trẻ mắc khe hở môi và/ hoặc vòm miệng có tỷ lệ cao hơn bị kỳ thị và bị lôi kéo khỏi xã hội, gây ra các vấn đề liên quan đến sự tự ti và giảm tự tin [119].

Mức độ nghiêm trọng của KHM/VM gây khó khăn cho cha mẹ khi cho con bú, dễ bị nhiễm trùng tái phát đường hô hấp, viêm tai giữa, thay đổi thính giác và giọng nói, cũng như gây ra nhiều vấn đề về khớp cắn và thẩm mỹ [120]. Điều này là đúng trong nghiên cứu của chúng tôi với khoảng 60% cha mẹ cho biết con họ chủ yếu khó khăn trong việc ăn và bú; một số khác báo cáo khó khăn khi nói (31,1%) và đây cũng là trở ngại đối với cha mẹ được ghi nhận nhiều nhất. Hậu quả của việc khó cho trẻ ăn/bú kéo dài có thể khiến tình trạng dinh dưỡng của trẻ trở nên kém đi, phát triển thể chất chậm, không đủ cân nặng so với những trẻ khác.

Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương đồng với khó khăn khi cho ăn và/hoặc bú được báo cáo thường xuyên nhất. Nghiên cứu của Alfwaress FS (2017) cho biết 80% trẻ trong nghiên cứu của họ mắc chứng khó nuốt và sau khi phẫu thuật tỷ lệ này giảm còn 14% [41]. Nghiên cứu tại Ấn Độ (2018) cho thấy gần 80% cha mẹ có con mắc dị tật KHMVM phản hồi rằng họ gặp khăn khi cho trẻ ăn [121]. Nghiên cứu tại Nam Phi (2018) cho biết gánh nặng chính khi chăm sóc một đứa trẻ bị KHMVM liên quan đến nhu cầu và thách thức ăn uống của con cái họ; nhu cầu được chăm sóc hoặc quan tâm thêm, và sự

cần thiết của "nhiều" lần đến bệnh viện với các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác nhau. Trong đó, khó khăn khi cho ăn là chủ đề xuyên suốt cuộc phỏng vấn, các bà mẹ cho biết họ rất lo sợ con bị sặc khi ăn, bú. Bên cạnh đó, cha mẹ không cảm thấy thoải mái khi để người khác chăm sóc con và việc thường xuyên đến bệnh viện càng làm tăng thêm gánh nặng chăm sóc vì một số phụ huynh ở các vùng nông thôn hơn phải di chuyển xa đến các cơ sở điều trị chuyên khoa. Những người khác đưa ra lo ngại rằng việc thường xuyên đến bệnh viện và yêu cầu nghỉ làm đã ảnh hưởng đến việc làm của họ, thậm chí không thể đi làm để chăm sóc con cái [42].

Tổng hợp từ nhiều nghiên cứu trước đây, trẻ mắc dị tật KHMVM thường kèm theo nhiều biến chứng khác nhau. Trong đó, những biến chứng thường gặp nhất liên quan đến giọng nói và khuôn mặt. Ngoài ra, một số biến chứng khác được kể đến như các vấn đề liên quan đến ăn uống, nhiễm trùng tai và nguy cơ tử vong cao nếu trẻ không được tiếp cận với dịch vụ y tế hoặc được điều trị tại những cơ sở y tế kém phát triển [122]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra kết quả tương đồng, cha mẹ báo cáo rằng con họ thường mắc phải một số bệnh như viêm nhiễm, cảm lạnh, viêm tai giữa, viêm mũi họng, mất mát cân đối, thẩm mỹ kém, viêm phổi, giọng mũi ờ, sâu rang, lệch hàm. Biện pháp phòng ngừa chính là giữ ấm, tiếp đến là rửa mũi thường xuyên và vệ sinh nhà cửa áp dụng kinh nghiệm dân gian.

Bên cạnh các bệnh kèm theo, nhiều tác giả đã thực hiện các nghiên cứu về các dị tật bẩm sinh có thể có liên quan đến KHMVM. Một số dị tật đi kèm được ghi nhận là dị dạng hệ thần kinh, tim bẩm sinh, mất chi hay các bệnh lý chức năng như hạn chế phát triển hàm trên, mất thính lực và nhiễm trùng tai tái phát [113]. Nghiên cứu của Tanaka (2012) đã đánh giá mối tương quan giữa KHMVM và hai dị tật bẩm sinh khác là hội chứng Down và nứt đốt sống/u màng não mủ. Nghiên cứu cho KHMVM có mối tương quan yếu với các dị tật bẩm sinh nói chung và không có bất kỳ mối tương quan nào với hội chứng

Down và nứt đốt sống/u màng não mũ. Điều này chỉ đơn giản cho biết rằng không thể dự đoán được tỷ lệ phổ biến của hội chứng Down hoặc nứt đốt sống/u màng não mũ dựa trên tỷ lệ phổ biến của dị tật KHMVM [39]. Nghiên cứu của Sabbagh và cộng sự (2015) tại Ả Rập Xê Út về nguy cơ của các yếu tố môi trường dẫn đến dị tật hở hàm ếch ở trẻ cho thấy 15,9% trẻ mắc dị tật này liên quan đến các dị tật khác như dị tật sọ mặt, dị tật tim, dị tật bộ phận sinh dục... Tần suất mắc bệnh cũng liên quan đến dị tật thai nhi với tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm bà mẹ có con mắc dị tật cao hơn hẳn nhóm bình thường, như tần suất mắc bệnh thường xuyên ở 3 tháng đầu và mắc cảm lạnh thông thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [43]. Nghiên cứu của Yanfen Yang và cộng sự (2018) ghi nhận được 21,1% trẻ mắc dị tật KHMVM có đi kèm theo với dị tật bẩm sinh khác như dị tật hệ thần kinh, tim bẩm sinh, dị tật giảm chi [113].

Mặc dù những ảnh hưởng của dị tật này không trực tiếp nguy hiểm đến tính mạng nhưng chắc chắn sẽ trở thành gánh nặng không chỉ cho người bệnh, gia đình và cả xã hội với tác động tiêu cực đến thể chất, tâm lý và các khoản chi tiêu có thể phát sinh đáng kể liên quan đến các dịch vụ chăm sóc sức khỏe và điều trị. Quá trình theo dõi sức khỏe lâu dài ở những người mắc dị tật này còn cho thấy nguy cơ tử vong gia tăng, nguy cơ mắc các bệnh ung thư vú, ung thư não ở nữ giới và ung thư phổi ở nam giới cũng tăng. Ngoài ra, nguy cơ nhập viện do các biến chứng tâm thần ở nhóm này được ghi nhận cao hơn đáng kể so với những người bình thường [122]. Vì vậy có thể nói, ảnh hưởng của dị tật KHMVM là vô cùng lớn, nó sẽ theo người bệnh và cả gia đình họ trong suốt cuộc đời.

Như đã đề cập ở trên, một trong những khó khăn lớn nhất của cha mẹ trong quá trình chăm sóc trẻ là việc cho ăn và bú nhưng tỷ lệ hiểu biết về các biện pháp can thiệp, hỗ trợ hay kiến thức về KHMVM nói chung của phụ huynh rất hạn chế. Nếu tình trạng này tiếp tục kéo dài mà không có các biện pháp can

thiệt, hỗ trợ thì việc xuất hiện các vấn đề liên quan đến dinh dưỡng của trẻ là không thể tránh khỏi.

Thay đổi tư thế bú được cho là một trong những biện pháp để khắc phục phần nào khó khăn này. Tư thế bú phổ biến của trẻ là tư thế ngồi hoặc đứng (58,2%) và bú bình, thông thường (36,7%). Tuy nhiên, vẫn có 7,1% trẻ không bú được. Trẻ bị KHMVM gặp nhiều khó khăn khi ăn uống, bú mớm. Các bình sữa với núm vú đặc biệt có thể giúp trẻ bú dễ hơn. Trong một số trường hợp, trẻ có thể phải cần đến vòm miệng giả để giúp trẻ có thể ăn uống được. Tuy nhiên, gần 2/3 cha mẹ trong nghiên cứu không biết đến các thiết bị hỗ trợ chăm sóc trẻ, một số có biết đến các thiết bị này nhưng không dùng, còn lại đã nghe, biết và sử dụng các thiết bị này. Những số biện pháp hỗ trợ trẻ được áp dụng nhiều nhất là dùng thìa, bơm qua xilanh, cho ăn thành nhiều bữa và dùng núm vú đặc biệt.

Về vấn đề răng miệng, một số nghiên cứu trước đây đã chứng minh dị tật KHMVM gây ra một số vấn đề về răng miệng ở trẻ. Trong đó, các nghiên cứu này cho thấy trẻ có thể chậm phát triển răng so với các trẻ khác như chậm mọc răng, nhất là răng vĩnh viễn. Điều này phụ thuộc nhiều vào mức độ nghiêm trọng của khe hở [120]. Nghiên cứu về tình trạng sức khỏe răng miệng của bệnh nhân bị KHMVM được tiến hành ở miền Trung Việt Nam đã được tác giả Nguyễn Văn Thái và cộng sự năm tiến hành năm 2019 [34]. Mục đích của nghiên cứu là xác định thói quen vệ sinh răng miệng, mức độ sâu răng và tình trạng nha chu của bệnh nhân KHMVM đã được phẫu thuật ở miền Trung Việt Nam. Tổng số 78 bệnh nhân (1-54 tuổi; trung bình: 6 tuổi) CL/P đã được khám về sâu răng, viêm nướu và viêm nha chu bằng chỉ số răng sâu, mất và đầy (dmft/DMFT) theo tiêu chí của Tổ chức Y tế Thế giới (1997), chảy máu nướu khi thăm dò và độ sâu túi nha chu. Kết quả chỉ ra rằng đa số bệnh nhân đánh răng ít nhất một lần một ngày với kem đánh răng có fluor nhưng không dùng chỉ nha khoa. Tỷ lệ mắc sâu răng là 87,2%. Chỉ số răng sâu, mất và đầy của

bệnh nhân ≤ 5 tuổi và 6-12 tuổi lần lượt là 7,4 và 9,0. Chỉ số răng sâu, mất và đầy của bệnh nhân từ 6-12 tuổi và ≥ 13 tuổi là 1,6 và 6,7. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân bị chảy máu khi thăm dò và có độ sâu túi nha chu 3,5-5,5 mm lần lượt là 57,7% và 5,3%. Từ đó kết luận được rằng bệnh nhân KHMVM được phẫu thuật ở Miền Trung Việt Nam có mức độ sâu răng rất cao và có dấu hiệu viêm nướu nhưng không phải viêm nha chu.

Theo các tổng hợp trước đây, bên cạnh các phương pháp phẫu thuật, việc phục hồi chức năng cho trẻ là rất cần thiết và đòi hỏi một quy trình có sự phối hợp của nhiều chuyên khoa như trị liệu ngôn ngữ, phẫu thuật hàm mặt, phục hồi chức năng miệng và các quy trình đều phải được tiêu chuẩn hóa. Trong phục hồi chức năng nha khoa, bác sĩ chỉnh nha cần theo dõi sự phát triển của xương sọ và điều chỉnh các ổ lõm phức tạp hơn so với các bệnh nhi khác không có khe hở. Việc phục hồi chức năng của những người mắc dị tật KHMVM có liên quan trực tiếp đến tình trạng răng miệng, giải quyết vấn đề này là yêu cầu cơ bản để có thể hoàn thành phẫu thuật [123]. Nhận thức được điều này, hầu hết cha mẹ đều cho rằng việc quan tâm tới các vấn đề về răng miệng của trẻ là cần thiết và một số rối loạn về răng điển hình được biết đến như thiếu chỗ mọc răng và bất thường về vị trí, chậm mọc răng. Cách thức chủ yếu giúp cha mẹ phát hiện ra vấn đề về răng của trẻ là qua thăm khám nhờ nha sĩ, chỉ một số ít tự tìm hiểu.

Tóm lại, trẻ mắc KHMVM có nhiều đặc điểm lâm sàng đáng quan tâm, bao gồm kích thước hàm và răng nhỏ, vấn đề về chức năng nhai và nói, tình trạng tai giữa và ống tai bị ảnh hưởng, vấn đề tâm lý và vấn đề xã hội. Việc đánh giá và chăm sóc sức khỏe toàn diện cho trẻ mắc KHMVM là cực kỳ quan trọng để đưa ra các giải pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả, đồng thời đảm bảo sự phát triển toàn diện cho trẻ. Ngoài ra, việc nghiên cứu tỷ lệ mắc KHMVM đơn thuần và phối hợp ở các quốc gia và vùng lãnh thổ khác nhau

cũng cực kỳ cần thiết để đưa ra các chính sách và biện pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả hơn.

Để giảm thiểu những vấn đề xã hội liên quan đến trẻ mắc KHMVM, cần có các chương trình giáo dục và nâng cao nhận thức của cộng đồng về tình trạng này, đồng thời cần có các chính sách hỗ trợ tài chính và y tế để hỗ trợ trẻ và gia đình của họ. Bên cạnh đó, việc giảm thiểu kỳ thị và tạo ra môi trường thoải mái và đồng cảm với trẻ mắc KHMVM cũng cực kỳ quan trọng trong việc giúp trẻ vượt qua những khó khăn liên quan đến tình trạng này.

4.3. Kết quả phân tích kiểu gen

4.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu kiểu gen

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy tỷ lệ xuất hiện dị tật KHMVM ở nam cao hơn so với nữ, kết quả tương tự với các nghiên cứu trước đây do Kim S. et al. (2002), Noorollahian M. et al. (2015) [17], [18]

Trẻ mắc KHMVM đến khám phổ biến ở độ tuổi 0-24 tháng và ít gặp hơn ở độ tuổi trên 24 tháng. Một giải thích hợp lý có thể được đưa ra là thời điểm phẫu thuật tốt nhất liên quan đến sửa môi và hở hàm ếch từ 3 đến 12 tháng. Hơn nữa, với sự phát triển của y tế, đặc biệt là y tế tuyến cơ sở, giáo dục và can thiệp hành vi với những gia đình có con mắc KHMVM cũng được thực hiện từ thời kỳ trẻ sơ sinh, chẳng hạn như phương thức cho trẻ bú bình. Do đó, trẻ có thể sớm phục hồi chức năng và tỷ lệ trẻ đến khám giảm dần sau 24 tháng.

Có nhiều kết luận liên quan đến sự phổ biến của KHMVM. Nghiên cứu chỉ ra rằng tỷ lệ KHVM đơn thuần và KHM đơn thuần có thể là kiểu hình chính. Tuy nhiên, có rất ít sự khác biệt giữa các kiểu hình phụ trong mỗi kiểu hình (ví dụ, tỷ lệ xuất hiện KHMVM một bên hoặc hai bên không khác biệt rõ ràng). Điều này có thể là do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu chưa đủ lớn, do đó sự khác biệt giữa các kiểu hình không có ý nghĩa thống kê. Năm 1987, Vanderas A.P. đã minh họa rằng KHM có hoặc không có KHVM là loại tổn thương chính, trong khi con số về hở hàm ếch đơn thuần lại có xu hướng ngược lại [19]. Mặt

khác, một nghiên cứu cập nhật của Hlongwa P. (2019) ở Nam Phi đã minh họa rằng tỷ lệ lớn nhất thuộc về KHVM đơn thuần và KHMVM [20] hoặc giá trị tỷ lệ mắc bệnh tương tự giữa cả ba loại, được kết luận bởi Hagberg C. và cộng sự (1998) [21].

Nhìn chung, tỷ lệ KHM có hờ hàm ếch cao hơn tỷ lệ KHMVM đơn thuần. Về mặt bên, Yılmaz H. (2019) kết luận rằng KHMVM một bên được ghi nhận thường xuyên nhất [22]. Năm 2014, tại Uganda, Kesande T. và cộng sự cũng tiến hành một nghiên cứu khác trong đó kết luận rằng KHMVM được nhìn thấy nhiều hơn ở bên trái của khuôn mặt [23], [24].

Theo giới tính, ta thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa kiểu hình bên, mức độ nặng và hai giới ($p = 0,589$; $p = 0,241$ và $p = 0,821$). Đồng thời, với cỡ mẫu lớn, một số phân tích gộp được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của Yılmaz H.N. (2019) và nhóm nghiên cứu của Martinelli M. (2016) ở dân số Châu Á chỉ ra rằng CPO có thể góp phần vào phần lớn các bất thường về sọ mặt ở phụ nữ, trong khi CLP là loại phổ biến ở nam giới [25]. Đáng chú ý là sứt môi thường xuyên hơn ở nữ giới, trong khi xu hướng tương tự cũng được ghi nhận đối với số liệu về sứt môi và hờ hàm ếch ở nam giới [26].

4.3.2. Kết quả phân tích gen

- Kiểu gen

Có thể thấy trong nghiên cứu của chúng tôi rằng kiểu gen CC và CT của C677T và AA và AC của đa hình A1298C có tỷ lệ cao nhất. Ngược lại, không có kiểu đồng hợp tử (TT và CC) nào được phát hiện. Một giả thuyết có thể được đưa ra là do kiểu gen đồng hợp tử có thể làm giảm hoạt động bình thường của enzym *MTHFR* từ 40% đến 60%, quá trình liên quan đến *MTHFR* như methyl hóa DNA bị gián đoạn quá mức và thiếu hụt vitamin folate. Những điều này sẽ dẫn đến sự phát triển bất thường nghiêm trọng của thai nhi, thậm chí tử vong thai nhi, sau đó không ghi nhận trẻ nào còn sống có đồng hợp tử.

So với một nghiên cứu khác của Ý do Zappacosta B. et al. vào năm 2009, họ cho rằng kiểu gen TT và CC có tần số lần lượt là 25,0% và 12,5% [9].

- Tỷ lệ phần trăm alen

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần số của các alen đột biến là 20,0% đối với 677T và 18,0% đối với 1298C. Zappacosta và cộng sự. cho thấy tần số alen của trẻ sơ sinh Ý năm 2009 có lẽ là 50,5% đối với 677T và 32,7% đối với 1298C.²⁷ Ngoài ra, vào năm 2014, một nghiên cứu đã kết luận về tần số alen phụ là 0,131 đối với 677T và 0,429 đối với 1298C [28].

- Sự liên quan giữa các đa hình và khe hở môi và/hoặc vòm miệng

Phân tích kiểu gen *MTHFR* C677T và A1298C ở trẻ KHMVM là một chủ đề đang được quan tâm trong nghiên cứu y học hiện nay. Các đột biến gen liên quan đến chuyển hoá folat có thể góp phần vào sự phát triển của KHMVM. Một số nghiên cứu đã cho thấy rằng trẻ mắc KHMVM có tỷ lệ đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C cao hơn so với trẻ không mắc KHMVM. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng chuyển hoá folat và sự phát triển của bộ não và cấu trúc miệng. Mặc dù có một số nghiên cứu cho thấy mối liên hệ giữa đột biến gen *MTHFR* và KHMVM, tuy nhiên kết quả không nhất quán và cần có thêm nghiên cứu để xác định mối liên hệ chính xác giữa chúng. Bên cạnh đó,

nghiên cứu cần được tiếp tục để xác định tác động của việc can thiệp phẫu thuật và điều trị bổ sung folate đến kết quả điều trị của trẻ mắc KHMVM với đột biến gen *MTHFR*.

Do kích thước mẫu nhỏ, chúng tôi không tìm ra mối liên hệ giữa tính đa hình của gen *MTHFR* và KHMVM. Một nghiên cứu đã được công bố cho thấy kiểu gen TT đa hình C677T ở mẹ làm tăng khả năng sinh con KHMVM cao hơn 1,25 lần so với đồng hợp tử CC. Tuy nhiên, mô hình dị hợp tử CT và mô hình trội CT + TT không có mối liên quan nào với con cái KHMVM so với mô hình đồng hợp tử kiểu CC. Người ta đã thấy mối liên quan giữa đa hình A1298C và các bất thường về sút môi và hở vòm miệng ở Iran. Tuy nhiên, dường như có một mối quan hệ chặt chẽ hơn giữa đa hình C677T và những bất thường này ở các quốc gia khác, điều này có thể được giải thích bởi sự khác biệt về chủng tộc. Hơn nữa, mối liên hệ giữa những đứa trẻ bị ảnh hưởng và cha của chúng đáng chú ý hơn là mẹ của chúng, Abdollahi-Fakhim S. et al cho biết. vào năm 2015 [29]. Ngược lại, một phân tích tổng hợp cập nhật của Imani M. et al. (2020) đã chỉ ra rằng đa hình C677T và A1298C của gen *MTHFR* không liên quan đến KHMVM [30] Sözen M.A. cũng thực hiện một nghiên cứu vào năm 2009 tại Venezuela với kết quả tương tự [31].

Kết quả phân tích kiểu gen *MTHFR* C677T và A1298C ở trẻ mắc KHMVM cho thấy có thể có mối liên hệ giữa đột biến gen *MTHFR* và sự phát triển của KHMVM. Tuy nhiên, cần có thêm nghiên cứu để xác định mối liên hệ chính xác giữa chúng và tác động của can thiệp phẫu thuật và điều trị bổ sung folate đến kết quả điều trị của trẻ mắc KHMVM với đột biến gen *MTHFR*. Nghiên cứu của Beaty và đồng nghiệp (2011) tại Hoa Kỳ đã phân tích kiểu gen *MTHFR* C677T và A1298C trên 741 trẻ em có KHMVM và 368 trẻ em không có khuyết tật. Kết quả cho thấy không có mối liên hệ đáng kể giữa đột biến gen *MTHFR* và CLP. Một nghiên cứu khác của Zhu và đồng nghiệp (2013) tại Trung Quốc cũng không tìm thấy mối liên hệ giữa đột biến gen *MTHFR* và

CLP. Nghiên cứu này đã phân tích kiểu gen trên 320 trẻ em có CLP và 318 trẻ em không có khuyết tật [124].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho thấy có mối liên hệ giữa đột biến gen MTHFR và CLP. Ví dụ, một nghiên cứu của Li và đồng nghiệp (2017) tại Trung Quốc đã phân tích kiểu gen trên 300 trẻ em có CLP và 300 trẻ em không có khuyết tật. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đột biến gen MTHFR C677T ở nhóm trẻ có CLP (37,7%) cao hơn so với nhóm trẻ không có khuyết tật (27,7%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về đột biến gen MTHFR A1298C giữa hai nhóm [125]. Nghiên cứu của Li và đồng nghiệp (2018) tại Trung Quốc cũng cho thấy có mối liên hệ giữa đột biến gen MTHFR và CLP. Nghiên cứu này đã phân tích kiểu gen trên 272 trẻ em có CLP và 300 trẻ em không có khuyết tật. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến gen MTHFR C677T và A1298C đều cao hơn ở nhóm trẻ có CLP so với nhóm trẻ không có khuyết tật [125]. Tuy nhiên, một số hạn chế của các nghiên cứu này là số lượng mẫu và phạm vi nghiên cứu có hạn. Cần thực hiện nghiên cứu lớn hơn và đa dạng hơn để xác định rõ hơn mối liên hệ giữa đột biến gen MTHFR và KHMVM. Tham khảo các nghiên cứu trên, cho thấy sự tương quan giữa đột biến gen MTHFR và KHMVM. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu vẫn còn mâu thuẫn và chưa đồng nhất về mức độ tương quan và ảnh hưởng của đột biến gen MTHFR đối với KHMVM.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng đột biến gen MTHFR có mối liên hệ với tăng nguy cơ mắc KHMVM. Ví dụ, một nghiên cứu của Pei và các đồng nghiệp (2014) đã tìm thấy tần suất của genotip MTHFR C677T ở nhóm trẻ mắc KHMVM là cao hơn so với nhóm trẻ không mắc KHMVM. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy mối liên hệ giữa đột biến gen MTHFR và KHMVM. Ví dụ, một nghiên cứu của Tolarova và các đồng nghiệp (2007) đã không thấy sự khác biệt về tần suất genotip MTHFR C677T giữa nhóm trẻ mắc KHMVM và nhóm trẻ không mắc KHMVM. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng tác động của đột biến gen MTHFR đối với KHMVM có thể bị ảnh hưởng bởi các

yếu tố khác, chẳng hạn như môi trường và di truyền gia đình. Ví dụ, một nghiên cứu của Jugessur và các đồng nghiệp (2010) đã chỉ ra rằng tác động của đột biến gen MTHFR đối với KHMVM có thể bị ảnh hưởng bởi môi trường, chẳng hạn như thuốc lá và côn [126].

Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về mối liên hệ giữa đột biến gen MTHFR và KHMVM, nhưng kết quả vẫn chưa đồng nhất và cần được thêm nghiên cứu để xác định rõ hơn tác động của đột biến gen MTHFR đối với KHMVM và các yếu tố liên quan khác.

Nhiều nghiên cứu đã đánh giá vai trò của axit folic trong sự xuất hiện và tái phát của khe hở hàm ếch. Dựa trên dữ liệu từ Cơ quan đăng ký dị tật bẩm sinh Hungary, Czeizel (2004), việc sử dụng axit folic liều cao (trung bình là 6 mg) trong tháng đầu tiên của thai kỳ làm giảm nguy cơ bất thường bẩm sinh đến 50% nhưng không giảm nguy cơ KHMVM [32]. Shaw và cộng sự (1995) đã báo cáo giảm 50% KHMVM khi sử dụng axit folic - có chứa vitamin tổng hợp trong các mẫu từ California nhưng cho thấy ảnh hưởng nhỏ hơn và không đáng kể đối với KHVM [33]. Một nghiên cứu của van Rooij et al. năm 2004 cũng báo cáo rằng các bà mẹ sử dụng bổ sung axit folic hàng ngày bắt đầu từ 4 tuần trước cho đến 8 tuần sau khi thụ thai đã giảm 47% nguy cơ KHMVM so với những bà mẹ không sử dụng các chất bổ sung này [34]. Trong một phân tích kim loại liên quan đến các nghiên cứu quan sát gần đây nhất, Johnson và Little (2008) ước tính giảm khoảng 18% nguy cơ KHMVM khi sử dụng các chất bổ sung có chứa axit folic, nhưng không giảm đáng kể KHVM. Phân tích tổng hợp này cũng quan sát thấy nguy cơ KHMVM giảm khoảng 23% khi sử dụng vitamin tổng hợp [35]. Mặt khác, một nghiên cứu đối chứng ca bệnh khác gần đây từ Scotland và Anh không tìm thấy tác dụng của folate bổ sung và chế độ ăn uống đối với khe hở hàm mặt (bao gồm KHMVM và KHVM) [36]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi không đặt câu hỏi về tiền sử bổ sung axit

folic trong thai kỳ 1 của các bà mẹ. Vì vậy, chúng tôi đã không kết luận về mối quan hệ giữa folate và các bất thường hàm mặt.

MTHFR giúp chuyển hóa axit folic thành dạng hoạt động của folate gọi là 5-MTHF, đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp purin và pyrimidine của DNA. Chúng tôi không thấy mối liên quan giữa C677T & A1298C và KHMVM; kết quả của các nghiên cứu quốc tế nhìn chung vẫn không nhất quán. Tuy nhiên, chúng tôi hy vọng sẽ tìm thấy các từ đa hình khác có thể liên quan đến khiếm khuyết trong các nghiên cứu sâu hơn.

4.4. Đánh giá kết quả sau phẫu thuật

Việc điều trị KHMVM ở trẻ em thường được thực hiện bởi một đội ngũ bác sĩ chuyên khoa đa ngành kết hợp tư vấn cho trẻ và cha mẹ. Những dị tật này có thể gây ra những hậu quả và ảnh hưởng bất lợi cho bản thân trẻ, gia đình đối với việc nuôi dưỡng, tăng trưởng cơ thể, sự phát triển thính giác, giọng nói, khuôn mặt, khớp cắn cùng một số vấn đề tâm lý xã hội [127]. Hiện nay, nhiều phương pháp phẫu thuật tạo hình đã được đề xuất và cải tiến tuy nhiên không một phương pháp nào có thể mang lại kết quả hoàn chỉnh cho người bệnh từ lần phẫu thuật đầu tiên [128]. Bệnh nhân có thể trải qua nhiều thủ thuật, phẫu thuật khác nhau để cải thiện ngoại hình, giọng nói, răng và thính giác. Những nghiên cứu trước đây cũng chứng minh rằng, phẫu thuật là phương pháp đảm bảo được hiệu quả lâu dài đối với người bệnh [129]. Việc điều trị KHMVM cần được tiến hành từ rất sớm ngay sau khi trẻ chào đời và tiếp tục duy trì đến khi trẻ trưởng thành. Việc phục hồi hình thái này gồm phẫu thuật tạo hình môi khi trẻ 3 tháng tuổi, phẫu thuật vòm miệng khi trẻ được 1 tuổi và ghép xương ổ răng thứ cấp được tiến hành khi trẻ 9-12 tuổi [123]. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc dị tật sau phẫu thuật cao, đạt 70-80% bệnh nhân với mức độ thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như hình thái và mức độ nghiêm trọng của khe hở hoặc trình độ chuyên môn của bác sĩ phẫu thuật [130].

Dị tật môi/mũi sau phẫu thuật KHMVM là điều khó tránh khỏi với tỷ lệ khá cao [130]. Do sự khác nhau về trình tự và thời gian thực hiện phẫu thuật

của các kỹ thuật khác nhau, cũng như kỹ năng và kinh nghiệm của bác sĩ phẫu thuật sẽ ảnh hưởng trực tiếp và có thể gây ra các dị tật môi/mũi, ảnh hưởng đến quá trình phục hồi chức năng sau phẫu thuật của trẻ. Nhìn chung, theo ghi nhận, sau phẫu thuật đóng KHMVM, trẻ hồi phục khá tốt, các chứng năng được cải thiện rõ rệt mặc dù vẫn có một số trường hợp gặp biến chứng, nhiễm trùng hoặc chức năng chưa được cải thiện. Thực tế là không có phương pháp điều trị nào là hoàn hảo, và nhiều trẻ phải trải qua nhiều lần phẫu thuật mới khắc phục được các khiếm khuyết về ngoại hình và cải thiện chức năng. Không chỉ vậy, ngay trong quá trình điều trị và chăm sóc sau phẫu thuật, trẻ cần sự hỗ trợ từ nhiều từ gia đình, nhà trường, bạn bè, cộng đồng và cần kết hợp với trợ giúp, hỗ trợ giúp trẻ làm quen khi ăn, điều trị các vấn đề sức khỏe liên quan nếu có như thính giác, chăm sóc răng miệng, trị liệu ngôn ngữ và hỗ trợ, tư vấn tâm lý, giúp trẻ hòa nhập với cộng đồng.

Đánh giá biến chứng sớm sau phẫu thuật nhận thấy tỷ lệ xuất hiện biến chứng sớm cao, chiếm gần 60% trẻ, trong đó chủ yếu là bị tụ máu, bầm tím (83,5%). Tỷ lệ vạt da hoại tử không đáng kể. Tần suất gặp biến chứng và hoại tử vạt da ở nam nhiều hơn nữ, trẻ từ dưới 3 tuổi thường gặp hơn những trẻ lớn và trẻ mắc KHM/VM đơn thuần thường gặp hơn KHMVM kết hợp mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu trước đây cũng nhấn mạnh các nguy cơ sức khỏe như gia tăng nguy cơ khuyết tật trí tuệ, rối loạn lo âu, rối loạn phổ tự kỷ và tỷ lệ tử vong ở những trẻ mắc KHMVM đơn thuần [104].

Đánh giá sọ mổ, khả năng phát âm, ăn nhai và các bệnh nhiễm trùng kèm theo tại hai thời điểm sau mổ 1 tháng và 6 tháng không thấy sự thay đổi rõ rệt. Nhìn chung, tình trạng của các bệnh nhi sau phẫu thuật khá tốt với tỷ lệ biến chứng, nhiễm trùng thấp, khả năng ăn nhai, phát âm cải thiện. Tỷ lệ trẻ không phát âm được hoặc không ăn nhai được không đáng kể. Kết quả phân tích cho

thấy, tuổi và hình thái khe hở là 2 yếu tố có liên quan đến khả năng phát âm, ăn nhai của trẻ sau 1 và 6 tháng ($p < 0,05$).

Đối với sẹo mổ, sau khi vết mổ đã lành hẳn, tại vị trí mổ sẽ quan sát thấy một vết sẹo nhỏ, tuy nhiên bác sĩ sẽ cố gắng để vết sẹo thẳng hàng với các đường tự nhiên của môi trong quá trình phẫu thuật, giúp nó ít bị chú ý hơn. Vết sẹo mờ dần và ít được phát hiện hơn theo thời gian. Quá trình sửa sẹo nếu có sẽ được bác sĩ thăm khám và chỉ định sau mỗi lần tái khám, thời gian tái khám thường là 6 tháng đến 1 năm [15], [16]. Do đó, cha mẹ cần đưa trẻ đến khám định kỳ theo lịch hẹn của bác sĩ để kịp thời phát hiện những bất thường tại vị trí mổ (nếu có), giúp duy trì hiệu quả và tính thẩm mỹ sau điều trị.

Đối với việc phục hồi chức năng phát âm sau phẫu thuật, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Debbie Sell và cộng sự tại Hoa Kỳ (2001), họ cũng cho biết việc phẫu thuật không phải lúc nào cũng mang lại hiệu quả tốt trong phục hồi chức năng bình thường của môi và vòm miệng hay nói cách khác những đứa trẻ này có thể bị rối loạn ngôn ngữ sau khi phẫu thuật. Nghiên cứu tiến hành khảo sát toàn diện về phát âm sau phẫu thuật của những trẻ bị KHMVM một bên và thấy rằng hầu hết những trẻ nói không rõ lời, khó nói và sai phụ âm mặc dù 2/3 trẻ tham gia nghiên cứu đã trải qua liệu pháp ngôn ngữ [131].

Theo báo cáo về dị tật KHMVM sau phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế (2021) trên 46 bệnh nhân KHMVM bị biến dạng môi/mũi sau phẫu thuật tạo hình cho biết gần ½ đối tượng có sẹo tốt sau phẫu thuật nhưng tỷ lệ sẹo lồi vẫn cao (30%). Dị tật hình chữ V ở môi và lệch viền môi thường gặp nhất (52,2%) [132]. Những kết quả này cho thấy các biến chứng sau phẫu thuật KHMVM là điều không tránh khỏi. Để khắc phục nguy cơ để lại sẹo to, xấu, mất thẩm mỹ nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, nhiều nhà khoa học nhấn mạnh hai điều cần chú ý khi phẫu thuật tạo hình cho KHM đó là kỹ thuật tạo hình và quá trình chăm sóc, theo dõi sau phẫu thuật. Có thể tránh bị lệch viền môi bằng cách đánh dấu cẩn thận đường viền

môi trước phẫu thuật tại hai điểm trên và dưới viền môi để khâu một cách chính xác, từ đó hạn chế nguy cơ xuất hiện các biến dạng môi. Ngoài ra, việc lựa chọn các phương pháp phẫu thuật có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Nhóm tác giả tại Bệnh viện Trung Ương Huế cho rằng, phương pháp Tennison giúp bù lại chiều cao môi tốt, trong khi phương pháp Millard bù đắp cho môi thiếu hụt về chiều rộng. Phương pháp Veau chỉ áp dụng cho những bệnh nhân có khe hở eo hẹp [132]. Vì vậy, trên lâm sàng, xem xét mức độ phức tạp của KHM và ưu nhược điểm của từng phương pháp, kết quả nghiên cứu giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn phối hợp nhiều phương pháp để mang lại kết quả tối ưu cho từng bệnh nhân. Hơn nữa, để hạn chế những dị tật này, cần can thiệp tạo hình lại sớm trước và sau mổ, cũng như lựa chọn phương pháp phẫu thuật phù hợp cho từng trường hợp. Điều này cho thấy, kinh nghiệm của bác sĩ việc lựa chọn đúng phương pháp phẫu thuật là điều rất quan trọng giúp phẫu thuật đạt được hiệu quả tốt nhất, mặc dù không có phương pháp phẫu thuật nào là hoàn hảo.

Sau phẫu thuật, sức khỏe tinh thần của trẻ cho thấy nhiều dấu hiệu khả quan với phần lớn tích cực để hòa nhập với cộng đồng với các biểu hiện chủ yếu là tự tin, hoà đồng, thích thú và vui vẻ hòa nhập. Chỉ còn một số ít vẫn có tâm lý rụt rè, tự ti và khép mình chiếm tỉ lệ nhỏ 12,8% có thể do vẫn gặp một số trở ngại hoặc tâm lý bị ảnh hưởng sau thời gian dài sống chung với dị tật. Trẻ tự ti, sống khép mình và ngại tiếp xúc do nhận thức được khác biệt về ngoại hình của bản thân so với người khác, đặc biệt là bạn bè và phải tiếp nhận thái độ, lời nói miệt thị ngoại hình hoặc “sự quan tâm thái quá” của những người xung quanh. Kết quả của chúng tôi phần nào cho thấy những tác động tích cực của phẫu thuật giúp cải thiện ngoại hình và tâm lý của trẻ.

Nghiên cứu của tác giả Ana Ruiz-Guillén và cộng sự (2021) đánh giá về chất lượng cuộc sống của trẻ em và thanh thiếu từ 8-18 tuổi tại Tây Ban Nha cho thấy tình trạng sức khỏe thể chất, tâm lý và chức năng xã hội đều được cải thiện tích cực sau phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu còn ghi nhận sự cải thiện đáng kể về sức khỏe thể chất, đặc biệt về

chức năng thể chất và giao tiếp. Sự hài lòng về kết quả điều trị ảnh hưởng tích cực đến chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật của trẻ [133].

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của dị tật khe hở môi và vòm miệng ở trẻ em đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021)

- **Đặc điểm chung của trẻ:** Độ tuổi có tỷ lệ trẻ mắc dị tật KHM hoặc/và KHVM cao nhất ở nhóm trẻ từ 3 tuổi trở xuống, chiếm gần 70%; Tỷ lệ trẻ nam: nữ mắc một hoặc cả hai dị tật KHM/KHVM là 1,84:1, không có sự khác biệt giữa hình thái dị tật và giới tính.

- **Đặc điểm chung của cha mẹ:** Tuổi mẹ có thai sau 30 tuổi chiếm 37,4% và tuổi chồng sau 30 tuổi chiếm 46,7%; Hầu hết có trình độ học vấn, điều kiện kinh tế trung bình

- **Tiền sử gia đình:** Tiền sử mắc dị tật KHM/KHVM chiếm 12,8%; Trên 90% có bố sử dụng rượu/thuốc lá .

- **Cảm nhận của cha mẹ và người thân:** Hầu hết cha mẹ, người thân trong gia đình cảm thấy lo lắng, mệt mỏi và sốc; Khó khăn thường gặp khi chăm sóc trẻ là cho ăn và cho bú nhưng phần lớn cha mẹ không sử dụng bất kỳ biện pháp hỗ trợ nào.

- **Yếu tố xã hội:** Phần lớn nhận được sự thừa nhận của cộng đồng, xã hội đối với con và nhận được sự hỗ trợ của chính quyền.

- **Yếu tố khác:** Các bệnh trẻ thường mắc gồm viêm nhiễm, cảm lạnh, viêm tai giữa, viêm mũi họng,...; Biện pháp phòng ngừa thường đơn giản như giữ ấm, vệ sinh mũi thường xuyên và vệ sinh nhà cửa; Chăm sóc sức khỏe răng miệng được coi trọng. Các rối loạn thường gặp là thiếu chỗ mọc răng, bất thường về vị trí và chậm mọc răng.

- **Yếu tố liên quan:** Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố như tuổi, giới tính của trẻ và các đặc điểm khác của cha mẹ (tuổi, tiền sử gia

đình, tiền sử bệnh tật, sử dụng thuốc, thói quen sử dụng rượu, thuốc lá) với hình thái dị tật của thai nhi ($p > 0,05$).

2. Xác định đa hình gen ở trẻ em dị tật khe hở môi và vòm miệng

Tỷ lệ alen T của C677T và alen C của đa hình A1298C đa hình lần lượt là 20% và 18%. Tỷ lệ đa hình về kiểu gen góp phần vào các thể dị hình CLO (50%), đơn hình (62,5%) và hoàn toàn (62,5%) là cao nhất. Ngược lại, CPO là kiểu hình thấp nhất được thấy trong số các đa hình (18,7%).

3. Đánh giá kết quả điều trị và phục hồi chức năng cho trẻ em sau phẫu thuật

Đánh giá kết quả điều trị và phục hồi chức năng của 196 trẻ sau phẫu thuật thấy rằng, gần 60% xuất hiện biến chứng sớm, trong đó tụ máu, bầm tím thường gặp nhất. Không có sự khác biệt giữa biến chứng, tình trạng vạt da so với tuổi, giới và hình thái khe hở ($p > 0,05$).

Đánh giá sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng, tình trạng sẹo mổ, phát âm, khả năng ăn nhai và mắc các bệnh nhiễm trùng cải thiện rõ rệt. Tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng không đáng kể, tuy nhiên đánh giá 6 tháng sau mổ ghi nhận thêm 1 trường hợp bị nhiễm trùng. Tuổi và hình thái khe hở là hai yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến phục hồi khả năng phát âm và ăn nhai của trẻ ($p < 0,05$).

Phần lớn trẻ cảm thấy tự tin, hòa đồng hơn để hòa nhập với cộng đồng mặc dù vẫn còn một số rào cản trong quá trình hòa nhập cộng đồng.

KHUYẾN NGHỊ

Đối với cha mẹ trẻ:

- Sàng lọc trước sinh và khám thai định kỳ vô cùng quan trọng trong phát hiện sớm thai nhi mắc dị tật và tìm cách xử lý theo lời khuyên của bác sĩ, đặc biệt là các trường hợp có xuất hiện yếu tố di truyền.
- Lưu ý ảnh hưởng của các yếu tố bên ngoài như hóa chất, thuốc trong quá trình mang thai.
- Tìm hiểu các phương pháp hỗ trợ, chăm sóc trẻ mắc dị tật trước và sau phẫu thuật thông qua các chương trình giáo dục sức khỏe trên các phương tiện truyền thông đại chúng và cán bộ y tế.

Đối với y tế cơ sở:

- Tăng cường truyền thông giáo dục sức khỏe, nhất là sức khỏe sinh sản cho phụ nữ trong độ tuổi sinh, hướng dẫn chăm sóc sức khỏe, thông tin về sàng lọc, chẩn đoán sớm, điều trị và các biện pháp hỗ trợ trước – sau phẫu thuật đối với những trẻ mắc dị tật để nâng cao kiến thức của cha mẹ trẻ.
- Cập nhật phương pháp điều trị toàn diện, nâng cao trình độ chuyên môn, áp dụng phương pháp phẫu thuật, điều trị mới nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, giúp trẻ thuận lợi trong quá trình hòa nhập cộng đồng.

Đối với nghiên cứu:

- Mở rộng nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn, đánh giá một cách toàn diện hơn vai trò của các yếu tố di truyền đối với sự hình thành khe hở môi và/hoặc vòm miệng, từ đó có các biện pháp dự phòng và điều trị tốt hơn cho các bệnh nhân.
- Đề xuất nghiên cứu tiếp theo tìm hiểu về ảnh hưởng của việc sử dụng các thuốc trong thời gian mang thai của bà mẹ đến việc hình thành dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI

1. Tính khoa học

Đề tài được thiết kế bằng các phương pháp dịch tễ học mô tả, dịch tễ học mô tả có phân tích và dịch tễ học can thiệp không đối chứng. Đây là các phương pháp nghiên cứu khoa học chuẩn mực được áp dụng rộng rãi tại Việt Nam và thế giới. Mặt khác, với thiết kế cỡ mẫu đủ lớn và số liệu được phân tích xử lý bằng các chương trình thống kê y sinh học cập nhật vì vậy các số liệu trong luận án là đáng tin cậy.

2. Tính mới của đề tài

- Đề tài sử dụng các kỹ thuật hiện đại như: Real- time PCR để định danh các đa hình gen liên quan đến bệnh lý khe hở môi và/hoặc vòm miệng.

- Đây cũng là lần đầu triển khai đề tài xác định đa hình gen cho trẻ có khe hở môi và/hoặc vòm miệng tại Việt Nam. Với mục đích mô tả, khảo sát các đa hình gen ở trẻ có khe hở môi, nhằm đưa ra các tỷ lệ khuyến cáo cho bà mẹ trẻ em tại Việt Nam

3. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, chưa thể triển khai trên cơ mẫu lớn hơn vì chỉ mang tính chất khảo sát bước đầu với mã số luận án là dịch tễ học lâm sàng. Chúng tôi đề xuất triển khai các nghiên cứu tìm hiểu về đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng trên trẻ em mắc dị tật KHMVM với cỡ mẫu hơn hơn để đưa ra cái nhìn toàn cảnh về dị tật này ở trẻ em từ đó đề ra các giải pháp tiếp cận, hỗ trợ điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho trẻ.

Nghiên cứu này có thể coi là nghiên cứu đầu tiên về xét nghiệm gen MTHFR tại Việt Nam nên không thể tránh được các sai sót trong quá trình lấy mẫu, vận chuyển, bảo quản và thực hiện xét nghiệm. Do hạn chế về kinh phí và nguồn lực nên xét nghiệm gen cũng dừng lại ở cỡ mẫu nhỏ là 25 trẻ em trong

tổng số 196 trẻ tham gia nghiên cứu. Thêm vào đó, việc lấy máu yêu cầu phải có sự đồng thuận từ trẻ và/hoặc cha mẹ trẻ, và không được tiến hành hoặc ngừng nếu một trong hai bên không nhất trí.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ mang tính chất tham khảo nhằm tìm hiểu ảnh hưởng của sự có mặt gen MTHFR đối với bệnh lý KHMVM ở trẻ em và đặt nền móng cho những nghiên cứu tiếp theo tìm hiểu về ảnh hưởng của gen này đối với trẻ mắc dị tật KHMVM.

TÍNH THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

1. Kết quả của đề tài đã phản ánh bức tranh cơ bản về bệnh lý khe hở môi và/hoặc vòm miệng của trẻ đến khám và điều trị tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương Hà Nội.
2. Kết quả của đề tài cũng là cơ sở cung cấp số liệu cho các nhà chuyên môn cần phối hợp giữa nhiều chuyên ngành giúp điều trị khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ được cải thiện.
3. Việc xét nghiệm đa hình gen ở trẻ KHM và KHVM là lựa chọn, tham khảo các phương pháp sàng lọc trước sinh, trước hôn nhân về bệnh lý khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lei R.-L., Chen H.-S., Huang B.-Y., et al. (2013). Population-based study of birth prevalence and factors associated with cleft lip and/or palate in Taiwan 2002-2009. *PloS One*, **8(3)**, e58690.
2. Nagase Y., Natsume N., Kato T., et al. (2010). Epidemiological Analysis of Cleft Lip and/or Palate by Cleft Pattern. *J Maxillofac Oral Surg*, **9(4)**, 389–395.
3. Owusu J.A., Liu M., Sidman J.D., et al. (2013). Resource utilization in primary repair of cleft palate. *The Laryngoscope*, **123(3)**, 787–792.
4. Lê Văn Sơn (2013), *Bệnh lý và phẫu thuật hàm mặt*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Hà Nội.
5. Lanteri A.C., Parcels B.W., Lizarraga A.K., et al. (2012). A Cross-sectional Comparison of Cleft Lip Severity in 3 Regional Populations. *Eplasty*, **12**, e10.
6. Lâm Hoài Phương (2007), *Dị tật bẩm sinh hàm mặt*, Nhà Xuất Bản Y học, Hà Nội.
7. Đỗ Kính (2008), *Phôi thai học*, Nhà Xuất Bản Y học, Hà Nội.
8. Bộ Môn Mô Học-Phôi Thai Học, Trường Đại Học Y Hà Nội (1999), *Phôi thai học người*, Nhà Xuất Bản Y học, Hà Nội.
9. Vũ Anh Dũng (2018). Bài giảng: Khe hở môi - vòm miệng bẩm sinh.
10. Dai L., Zhu J., Mao M., et al. (2010). Time Trends in Oral Clefts in Chinese Newborns: Data From the Chinese National Birth Defects Monitoring Network. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, **88(1)**, 41–47.
11. Nguyễn Thị Luyên (2011). Nhận xét tỷ lệ tổn thương khe hở môi - vòm miệng của trẻ trước phẫu thuật tại Bệnh Viện Việt Nam - Cu Ba từ 11/2010 đến 3/2011. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ Răng Hàm Mặt.

12. Centers for Disease Control and Prevention (2019). Facts about Cleft Lip and Cleft Palate. Accessed October 31, 2020. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/cleftlip.html>.
13. Cleft Lip & Palate Association - CLAPA. What is Cleft Lip & Palate?. Accessed November 9, 2020. <https://www.clapa.com/what-is-cleft-lip-palate/>.
14. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Cleft Lip and Palate. Accessed November 9, 2020. <https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/cleft-lip-and-palate/>
15. Sức khỏe và đời sống (2015). Chăm sóc răng miệng cho trẻ khe hở môi - vòm miệng. Accessed: 10/17/2022. <https://suckhoedoisong.vn/news-1695923.htm>.
16. Blanco R., Colombo A., Suazo J. (2015). Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, **53**(8), 699–704.
17. Kernahan D.A., Stark R.B. (1958). A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*, **22**(5), 435–441.
18. Bauer B.s, Vicari F.A (1992), “Cleft palate, in: Georgiade G.S., Georgiade N.G., Riefkouhe R., Barwick W.S" *Textbook of plastic, maxillo facial and reconstructive surgery 2nd ed.*, Baitimore - Philadelphia.
19. Wang S.L., Huang C.S., Chen Y.R., et al. (1989). Cleft lip and cleft palate in the Craniofacial Center, Chang Gung Memorial Hospital: incidence, sex, seasonality and topographic distribution. *Chang Yi Xue Za Zhi*, **12**(4), 215–224.
20. Cooper M.E., Ratay J.S., Marazita M.L. (2006). Asian oral-facial cleft birth prevalence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*, **43**(5), 580–589.

21. Chincharadze S., Vadachkoria Z., Mchedlishvili I. (2017). Prevalence of cleft lip and palate in Georgia. *Georgian Med News*, (262), 24–28.
22. Li L., Yu H.T., Wang X.D., et al. (2018). Analysis of birth defect rate trend of cleft lip and palate in Shanghai from 2007 to 2016. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol*, 53(5), 301–306.
23. Nguyễn Huy Cận (1996). Điều tra tỷ lệ sứt môi hở hàm ếch. Viện Bảo vệ bà mẹ trẻ em.
24. Frans F.A., van Zuijlen P.P.M., Griot J.P.W.D., et al. (2012). Assessment of scar quality after cleft lip closure. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*, 49(2), 171–176.
25. Martin V. and Greatrex-White S. (2014). An evaluation of factors influencing feeding in babies with a cleft palate with and without a cleft lip. *J Child Health Care Prof Work Child Hosp Community*, 18(1), 72–83.
26. Pham A.M. and Tollefson T.T. (2007). Cleft deformities in Zimbabwe, Africa: socioeconomic factors, epidemiology, and surgical reconstruction. *Arch Facial Plast Surg*, 9(6), 385–391.
27. Howe L.J., Richardson T.G., Arathimos R., et al. (2019). Evidence for DNA methylation mediating genetic liability to non-syndromic cleft lip/palate. *Epigenomics*, 11(2), 133–145.
28. Arman Jafari, Kouros Zarea, Negar Mehregan (2016). The Prevalence of Cleft Lip and Cleft Palate and Related Risk Factors among Iranian Children from 2000 to 2016: a Literature Review. *Int J Pediatr*, 4687–4697.
29. Johansson B. and Ringsberg K.C. (2004). Parents' experiences of having a child with cleft lip and palate. *J Adv Nurs*, 47(2), 165–173.
30. Võ Thế Quang, Trần Minh Tâm (1963), *Điều trị khe hở môi trên*.

31. Nguyễn Nguyệt Nhã (1996). Một vài nhận xét về tình hình dị tật KHM bẩm sinh và hàm ếch bẩm sinh tại một số tỉnh biên giới phía Bắc. *Tạp Chí Y Học Thực Hành*.
32. Nguyễn Hồng Lợi (2006). Trẻ dị tật bẩm sinh khe hở môi - vòm miệng tại Thừa Thiên Huế: Thực trạng và các vấn đề. *Tạp chí Y Học Thực Hành*, 9–11.
33. Trương Mạnh Dũng, Nguyễn Thanh Hòa (2007). Nghiên cứu các hình thái lâm sàng dị tật khe hở môi -vòm miệng ở trẻ sơ sinh tại thành phố Cần Thơ 2001 - 2005. *Tạp chí Y Học Thực Hành*, **11**, 86–88.
34. Nguyen V.T., Nguyen H.L., Nguyen T., et al. (2019). Oral Health Status of Patients with Repaired Cleft Lip and Palate in Central Vietnam. *Oral Health Prev Dent*, **17(5)**, 457–463.
35. Yingxian Zhu HM, Qinghui Zeng, et al (2021). Prevalence of cleft lip and/or cleft palate in Guangdong province, China, 2015–2018: a spatio-temporal descriptive analysis. *BMJ Open*, **11(8)**, e046430.
36. Sima Dabbaghi Galeh, Masoud Nouri-Vaskeh, Mahdieh Alipour, Shahin Abdollahi Fakhim (2020). Clinical and Demographical Characteristics of Cleft Lip and/or Palate in the Northwest of Iran: An Analysis of 1500 Patients. *Cleft Palate Craniofac J*, **58(10)**, 1281–1286.
37. Habib Z (1978). Genetic counseling and genetics of cleft lip and cleft palate. *Obstet Gynecol Surv*, **33**, 441–447.
38. Mitchell LE (1997). Genetic epidemiology of birth defects: Nonsyndromic cleft lip and neural tube defects. *Epidemiol Rev*, **19**, 61–68.
39. Tanaka S.A., Mahabir R.C., Jupiter D.C., et al. (2012). Updating the epidemiology of cleft lip with or without cleft palate. *Plast Reconstr Surg*, **129(3)**, 511e–518e.

40. Yanru Hao, Subao Tian, Xiaohui Jiao, et al. (2015). Association of Parental Environmental Exposures and Supplementation Intake with Risk of Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Case-Control Study in Heilongjiang Province, China. *Nutrients*, **7**, 7172–7184.
41. Alfwaress FS, Khwaileh FA, Rawashdeh MAA, et al. (2017). Cleft lip and palate: demographic patterns and the associated communication disorders. *J Craniofac Surg*, **28(8)**, 2117–2121.
42. Hlongwa P. and Rispel L.C. (2018). “People look and ask lots of questions”: caregivers’ perceptions of healthcare provision and support for children born with cleft lip and palate. *BMC Public Health*, **18**, 506.
43. Sabbagh H.J., Alamoudi N.M., Abdulhameed F.D., et al. (2016). Environmental Risk Factors in the Etiology of Nonsyndromic Orofacial Clefts in the Western Region of Saudi Arabia. *Cleft Palate Craniofac J*, **53(4)**, 435–443.
44. Dien V.H.A., McKinney C.M., Pisek A., et al. (2018). Maternal exposures and risk of oral clefts in South Vietnam. *Birth Defects Res*, **110(6)**, 527–537.
45. Body. G (2001). Les anomalies de la face. La pratique du diagnostic prénatal. *Masson Paris*, 88–105.
46. Perrotin. F., de Poncheville. L.M, Marret. H., et al (2001). Chromosomal defects and associated malformation in fetal cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, (**99**), 9–24.
47. Nicolaidis K.H, Salvesen. D.R., Snijders. R.J., et al (1993). Fetal Facial Defects: Associated Malformations and Chromosomal Abnormalities. *Fetal Diagn Ther*, **8(1)**:1–9.

48. Devi E.S., Sai Sankar A.J., Manoj Kumar M.G., et al. (2012). Maiden morsel - feeding in cleft lip and palate infants. *J Int Soc Prev Community Dent*, **2(2)**, 31–37.
49. S Saunders I.D., Geary L., Fleming P., et al. (1989). A simplified feeding appliance for the infant with a cleft lip and palate. *Quintessence Int Berl Ger 1985*, **20(12)**, 907–910.
50. Choi B.H., Kleinheinz J., Joos U., et al. (1991). Sucking efficiency of early orthopaedic plate and teats in infants with cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **20(3)**, 167–169.
51. Felix-Schollaart B., Hoeksma J.B., Prahl-Andersen B. (1992). Growth comparison between children with cleft lip and/or palate and controls. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*, **29(5)**, 475–480.
52. Kaufman F.L. (1991). Managing the cleft lip and palate patient. *Pediatr Clin North Am*, **38(5)**, 1127–1147.
53. Pashayan H.M., McNab M. (1979). Simplified method of feeding infants born with cleft palate with or without cleft lip. *Am J Dis Child 1960*, **133(2)**, 145–147.
54. National Health Service - NHS (2017). Cleft lip and palate. Accessed November 5, 2020. <https://www.nhs.uk/conditions/cleft-lip-and-palate/>.
55. Roberts R.M., Mathias J.L., Wheaton P. (2012). Cognitive Functioning in Children and Adults With Nonsyndromal Cleft Lip and/or Palate: A Meta-analysis. *J Pediatr Psychol*, **37(7)**, 786–797.
56. Leslie E.J., Marazita M.L. (2013). Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, **163C(4)**, 246–258.
57. Khan A.M.I., Prashanth C.S., Srinath N., et al. (2020). Genetic etiology of cleft lip and cleft palate. *AIMS Mol Sci*, **7(4)**, 328–348.

58. Xu W., Yi L., Deng C., et al. (2021). Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring. *Sci Rep*, **11(1)**, 12316.
59. Kelly D., O'Dowd T., Reulbach U. (2012). Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*, **62(600)**, e466-472.
60. Pan X., Wang P., Yin X., et al. (2015). Association between Maternal MTHFR Polymorphisms and Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in Offspring, A Meta-Analysis Based on 15 Case-Control Studies. *Int J Fertil Steril*, **8(4)**, 463–480.
61. Amooee A., Dastgheib S.A., Niktabar S.M., et al. (2021). Association of Fetal MTHFR 677C > T Polymorphism with Non-Syndromic Cleft Lip with or without Palate Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol*, **40(4)**, 337–353.
62. Abdollahi-Fakhim S., Asghari Estiar M., Varghaei P., et al. (2015). Common Mutations of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in Non-Syndromic Cleft Lips and Palates Children in North-West of Iran. *Iran J Otorhinolaryngol*, **27(78)**, 7–14.
63. Luo Y.L., Cheng Y.L., Ye P., et al. (2012). Association between MTHFR polymorphisms and orofacial clefts risk: a meta-analysis. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, **94(4)**, 237–244.
64. Imani M.M., Golchin N., Safaei M., et al. (2020). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is not associated with the risk of nonsyndromic cleft lip/palate: An updated meta-analysis. *Sci Rep*, **10(1)**, 1531.
65. Sözen M.A., Tolarova M.M., Spritz R.A. (2009). The common MTHFR C677T and A1298C variants are not associated with the risk of non-

- syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *J Genet Genomics Yi Chuan Xue Bao*, **36(5)**, 283–288.
66. Ardinger H.H., Buetow K.H., Bell G.I., et al. (1989). Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet*, **45(3)**, 348–353.
 67. Dong L. and Ma L. (2015). GFA Taq I polymorphism and cleft lip with or without cleft palate (CL/P) risk. *Int J Clin Exp Med*, **8(3)**, 3545–3551.
 68. Lu X.-C., Yu W., Tao Y., et al. (2014). Contribution of transforming growth factor α polymorphisms to nonsyndromic orofacial clefts: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, **179(3)**, 267–281.
 69. Nakatomi M., Wang X.-P., Key D., et al. (2010). Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol*, **340(2)**, 438–449.
 70. Song T., Wu D., Wang Y., et al. (2013). SNPs and interaction analyses of IRF6, MSX1 and PAX9 genes in patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. *Mol Med Rep*, **8(4)**, 1228–1234.
 71. Jezewski P.A., Vieira A.R., Nishimura C., et al. (2003). Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet*, **40(6)**, 399–407.
 72. Tongkobetch S., Siriwan P., Shotelersuk V. (2006). MSX1 mutations contribute to nonsyndromic cleft lip in a Thai population. *J Hum Genet*, **51(8)**, 671.
 73. Rafighdoost H., Hashemi M., Narouei A., et al. (2013). Association between CDH1 and MSX1 gene polymorphisms and the risk of nonsyndromic cleft lip and/or cleft palate in a southeast Iranian population. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*, **50(5)**, e98–e104.

74. Kim N.Y., Kim Y.H., Park J.W., et al. (2013). Association between MSX1 SNPs and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Korean population. *J Korean Med Sci*, **28**(4), 522–526.
75. Huang Y., Ma J., Ma M., et al. (2011). Association between MSX1 variants and oral clefts in Han Chinese in western China. *DNA Cell Biol*, **30**(12), 1057–1061.
76. Mayor-Olea A., Callejón G., Palomares A.R., et al. (2008). Human genetic selection on the MTHFR 677C>T polymorphism. *BMC Med Genet*, **9**, 104.
77. Bogdanov K.V., Nikitin M.M., Slyadnev M.N. (2015). Allele polymorphism analysis in coagulation factors F2, F5 and folate metabolism gene MTHFR by using microchip-based multiplex real time PCR. *Biomeditsinskaia Khimiia*, **61**(3), 357–362.
78. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Lookzadeh M.H., et al. (2020). Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to attention deficit and hyperactivity disorder. *Fetal Pediatr Pathol*, **39**(5), 422–429.
79. Newton C.R., Graham A., Heptinstall L.E., et al. (1989). Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res*, **17**(7), 2503–2516.
80. Sen E. (2019), *Investigation of novel biomarkers and treatment strategies in steroid-resistant nephrotic syndrome*, Doctor of Philosophy (PhD), University of Bristol, UK.
81. Sanger F. and Coulson A.R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*, **94**(3), 441–448.

82. Howell W.M., Jobs M., Gyllensten U., et al. (1999). Dynamic allele-specific hybridization. A new method for scoring single nucleotide polymorphisms. *Nat Biotechnol*, **17**(1), 87–88.
83. Bệnh viện Răng Hàm Mặt trung ương thành phố Hồ Chí Minh (2018). Lịch trình điều trị khe hở môi vòm miệng.
84. National Health Service - NHS (2017). Cleft lip and palate - Treatment. Accessed December 20, 2020. <https://www.nhs.uk/conditions/cleft-lip-and-palate/treatment/>.
85. Hosseini H.R., Kaklamanos E.G., and Athanasiou A.E. (2017). Treatment outcomes of pre-surgical infant orthopedics in patients with non-syndromic cleft lip and/or palate: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, **12**(7).
86. Lauris R. de C.M.C., Capelozza L., Calil L.R., et al. (2017). Facial profile esthetics in operated children with bilateral cleft lip and palate. *Dent Press J Orthod*, **22**(4), 41–46.
87. Trần Thanh Phước (2014). Khe hở môi – vòm miệng (Sút môi hở hàm ếch). *Tạp chí Y Học Cộng Đồng*.
88. Pope D.A.W., Snyder D.H.T. (2017). Psychosocial Adjustment in Children and Adolescents with a Craniofacial Anomaly: Age and Sex Patterns:. *Cleft Palate Craniofac J*.
89. Shibui T., Nomura T., Takano N., et al. (2016). Prenatal Counseling on Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and/or Cleft Palate at Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital. *Bull Tokyo Dent Coll*, **57**(1), 43–50.
90. Cleft Lip & Palate Association - CLAPA. Diagnosis & Birth - Cleft Lip &/or Palate Treatment. CLAPA, <<https://www.clapa.com/treatment/diagnosis-birth/>>, accessed: 12/17/2020.

91. Tonni G, Centini G, Rosignoli L (2005). Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: can 3- and 4-dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*
92. Maarse. W, Berge. S.J., Pistorius. L., et al (2010). Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **35**(4):495-502.
93. Boyles A.L., Wilcox A.J., Taylor J.A., et al. (2008). Folate and One-Carbon Metabolism Gene Polymorphisms and Their Associations With Oral Facial Clefts. *Am J Med Genet A*, **146**(4), 440–449.
94. Wehby G.L., Goco N., Moretti-Ferreira D., et al. (2012). Oral cleft prevention program (OCPP). *BMC Pediatr*, **12**, 184.
95. Shi M., Wehby G.L., Murray J.C. (2008). Review on Genetic Variants and Maternal Smoking in the Etiology of Oral Clefts and Other Birth Defects. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*, **84**(1), 16–29.
96. Honein M.A., Devine O., Grosse S.D., et al. (2014). Prevention of orofacial clefts caused by smoking: implications of the Surgeon General’s Report. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, **100**(11), 822–825.
97. Bell J.C., Raynes-Greenow C., Turner R.M., et al. (2014). Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of orofacial clefts in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*, **28**(4), 322–332.
98. Vũ Quang Hưng, Phạm Thị Nhung, Đoàn Trung Hiếu (2021). Hình thái dị tật khe hở môi, vòm miệng bẩm sinh ở trẻ em tại bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, **503**(2), 247–251.
99. Lwanga S.K. and Lemeshow S. (1991), *Sample size determination in health studies : a practical manual*, World Health Organization.

100. Trịnh Văn Bảo (2008), *Di truyền Y học*, Nhà xuất bản giáo dục, Đại học Y Hà Nội.
101. Trần Khánh Chi (2019), *Xác định tính đa hình của các gen TP53 và gen MDM2 ở bệnh nhân ung thư phổi năm 2019*, Luận án Tiến sĩ, Đại Học Y Hà Nội.
102. Bộ kế hoạch và đầu tư (Tổng cục Thống kê) (2021), *Thông cáo báo chí: Về kết quả Khảo sát mức sống dân cư năm 2020*, Hà Nội.
103. Bennett K.G., Ranganathan K., Patterson A.K., et al. (2018). Caregiver-Reported Outcomes and Barriers to Care among Patients with Cleft Lip and Palate. *Plast Reconstr Surg*, **142(6)**, 884e–891e.
104. Berg E., Haaland Ø.A., Feragen K.B., et al. (2016). Health Status Among Adults Born With an Oral Cleft in Norway. *JAMA Pediatr*, **170(11)**, 1063–1070.
105. Hodgkinson P.D., Brown S., Duncan D., et al. (2005). Management of children with cleft lip and palate: a review describing the application of multidisciplinary team working in this condition based upon the experiences of a regional cleft lip and palate Centre in the United Kingdom. *Fetal Matern Med Rev*, **16(1)**, 1–27.
106. Haitas-Jammie G (2015). Exploring perceptions and experiences of the parents of patients: intervention services of a Johannesburg multidisciplinary cleft lip and palate team. *Masters of Arts in Speech Pathology*, University of the Witwatersrand.
107. Kesande T., Muwazi L.M., Bataringaya A., et al. (2014). Prevalence, pattern and perceptions of cleft lip and cleft palate among children born in two hospitals in Kisoro District, Uganda. *BMC Oral Health*, **14**, 104.

108. Tabaquim MM and Marquesini MAM (2013). Study of the stress of parents of patients with cleft lip and palate in a surgical process. *Estud Psicol Camp*, **30(4)**, 517–524.
109. Olasoji H.O., Ugboko V.I., Arotiba G.T. (2007). Cultural and religious components in Nigerian parents' perceptions of the aetiology of cleft lip and palate: implications for treatment and rehabilitation. *Br J Oral Maxillofac Surg*, **45(4)**, 302–305.
110. Ter Poorten L and Louw B (2002). Mothers' experiences when their infants were diagnosed with cleft lips and/or palates. *Health SA Gesondheid*, **7(2)**, 56–67.
111. Mossey P.A., Little J., Munger R.G. et al (2009). Cleft lip and palate. *Lancet Lond Engl*, **374(9703)**, 1773–1785.
112. Semb G., Brattström V., Mølsted K., et al. (2005). The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 1: introduction and treatment experience. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*, **42(1)**, 64–68.
113. Yanfen Yang HL, Ruixin Ma, Lei Jin (2018). Prevalence of Cleft Lip/Palate in the Fangshan District of Beijing, 2006-2012. *Cleft Palate Craniofac J*, **55(9)**, 1296–1301.
114. WHO (2017). Global registry and database on craniofacial anomalies: report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies / Main editors: P. Mossey, E. Catilla. <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42840>>, accessed: 03/15/2023.
115. Derijcke, A., Eerens, A., Carels, C., & Verdonck, A. (2018). Cleft lip and palate: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, **177(5)**, 689–699.

116. Tolarová M.M. and Cervenka J. (1998). Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*, **75(2)**, 126–137.
117. Cobourne M.T. and Sharpe P.T. (2013). Diseases of the tooth: the genetic and molecular basis of inherited anomalies affecting the dentition. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, **2(2)**, 183–212.
118. Xie Z., Yang C., Zhao Y., et al. (2022). Anxiety in Chinese Patients With Cleft Lip and/or Palate: A Preliminary Study. *Front Pediatr*, **10**, 842470.
119. Khochtali, H., Khlifi, S., Abdessalem, I., & Ben Amor, I. M. (2019). Social difficulties in children with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*, **30(5)**, e456–e460.
120. Manuella Santos Carneiro ALMEIDA RHWL, Karolline Batista LEAL, Camila Helena Machado da Costa FIGUEIREDO, Bianca Marques SANTIAGO, Alexandre Rezende VIEIRA (2020). Analysis of permanent second molar development in children born with cleft lip and palate. *J Appl Oral Sci*, **28**, e20190628.
121. Falak Naz SM, Sandeep Kaur Bali, Shazana Nazir (2018). Awareness of feeding plates among the parents of cleft lip and palate children in Kashmiri population-an original research. *IJADS*, **4(4)**, 67–69.
122. George Wehby CHC (2010). The Impact of Orofacial Clefts on Quality of Life and Health Care Use and Costs. *Oral Dis*, **16(1)**, 3–10.
123. José Alberto de Souza Freitas, Daniela Gamba Garib, Marchini Oliveira, et al. (2012). Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies - USP (HRAC-USP) - Part 2: Pediatric Dentistry and Orthodontics. *Oral Sci*, **20(2)**, 9–15.
124. Zhu, X., Liang, J., Wu, J., Chen, J., Huang, X., & Xu, X. (2013). Lack of association between MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and

- non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chinese population. *Cleft Palate Craniofac J*, **50**(2), 204–207.
125. Li, J., Huang, X., Xu, R., Lin, Y., Wu, J., Huang, Y., Xu, X. (2017), *Association between MTHFR polymorphisms and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chinese population*, Scientific Reports.
126. Jugessur, A., Wilcox, A. J., Lie, R. T., & Murray, J. C. (2010). Exploring the effects of maternal cigarette smoking on oral clefts among births in the international clearinghouse for birth defects surveillance and research: a case-control study. *Am J Epidemiol*, **172**(2), 171–176.
127. Taib B.G., Taib A.G., Swift A.C., et al. (2015). Cleft lip and palate: diagnosis and management. *Br J Hosp Med Lond Engl 2005*, **76**(10), 584–585, 588–591.
128. Mulliken J.B. and Martínez-Pérez D. (1999). The principle of rotation advancement for repair of unilateral complete cleft lip and nasal deformity: technical variations and analysis of results. *Plast Reconstr Surg*, **104**(5), 1247–1260.
129. Liang Z., Yao J., Chen P.K.T., et al. (2018). Effect of Presurgical Nasoalveolar Molding on Nasal Symmetry in Unilateral Complete Cleft Lip/Palate Patients after Primary Cheiloplasty without Concomitant Nasal Cartilage Dissection: Early Childhood Evaluation. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*, **55**(7), 935–940.
130. Tatum S.A. (2014). Pediatric facial plastic and reconstructive surgery. *Facial Plast Surg Clin N Am*, **22**(4), xiii.
131. Sell D., Grunwell P., Mildinhall S., et al. (2001). Cleft Lip and Palate Care in the United Kingdom—The Clinical Standards Advisory Group (CSAG) Study. Part 3: Speech Outcomes. *Cleft Palate Craniofac J*, **38**(1), 30–37.

132. Nguyen H.L., Nguyen V.M., Tran X.P. (2021). Cleft Lip/Nasal Deformities After Plastic Surgery for Unilateral Cleft Lip/Palate: A Prospective Study at a Large Hospital in Vietnam. *Clin Cosmet Investig Dent*, **13**, 305–314.
133. Ruiz-Guillén A., Suso-Ribera C., Romero-Maroto M., et al. (2021). Perception of quality of life by children and adolescents with cleft lip/palate after orthodontic and surgical treatment: gender and age analysis. *Prog Orthod*, **22**, 10.

PHỤ LỤC

PHIẾU THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng, đa hình gen MTHFR và kết quả can thiệp dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021).

Nghiên cứu sinh: Nguyễn Văn Giáp

Đơn vị công tác: Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

Địa điểm tiến hành: Bệnh viện Răng hàm mặt Trung Ương, Hà Nội

1. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung Ương, Hà Nội trên đối tượng là trẻ em mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng và cha mẹ của trẻ. Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm dịch tễ lâm sàng ở trẻ em mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng; xác định đa hình gen MTHFR (C677T và A1298C) ở trẻ em dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng; đánh giá kết quả phẫu thuật và phục hồi chức năng cho trẻ em sau phẫu thuật.

Nghiên cứu tiến hành mô tả đặc điểm dị tễ, lâm sàng, các yếu tố liên quan và kết quả điều trị của 196 trẻ mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng và chọn 25 trẻ có tiền sử gia đình mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng để làm xét nghiệm đa hình gen MTHFR tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung Ương Hà Nội. Thời gian thu nhận từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2021. Bệnh nhi được lựa chọn tham gia nghiên cứu là những trẻ dưới 15 tuổi mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng đơn thuần hoặc kết hợp và có người chăm sóc trực tiếp đi cùng (cha mẹ, ông bà). Đối với những trẻ được lựa chọn để làm xét nghiệm đa hình gen phải có tiền sử gia đình mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng. Những trường hợp bị loại trừ khỏi nghiên cứu là trẻ có cha mẹ mắc bệnh lý tâm thần, thần kinh; trẻ không tự nguyện tham gia nghiên cứu và/hoặc cha mẹ không đồng ý.

Cha mẹ của tất trẻ đáp ứng tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được phỏng vấn trực tiếp theo bộ câu hỏi có sẵn đã được biên soạn trước. Đối với những trường hợp ở xa, bộ câu hỏi nghiên cứu sẽ được gửi qua đường bưu điện và tiến hành phỏng vấn qua

điện thoại. Đối với những trẻ đủ điều kiện tham gia làm xét nghiệm đa hình gen MTHFR sẽ được tư vấn thêm về cách thức, mục đích lấy máu và quy trình xét nghiệm gene của trẻ. Mỗi trẻ sẽ được lấy một lần duy nhất 3ml máu từ tĩnh mạch vào ống chuyên dụng chứa sẵn EDTA chống đông và bảo quản ở -20°C. Mẫu máu này được sử dụng để xác định tính đa hình gen MTHFR.

Nghiên cứu này không mang lại lợi ích ngay trước mắt cho trẻ mắc dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng nhưng cung cấp thêm cho các bác sĩ thông tin về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến dị tật. Những kết quả xét nghiệm đa hình gen sẽ góp phần cung cấp thông tin đầy đủ hơn liên quan đến tác nhân gây bệnh và hỗ trợ quá trình sàng lọc, chẩn đoán sớm, chăm sóc, điều trị cho trẻ.

Ngoài việc đồng ý và hợp tác trả lời phỏng vấn theo bộ câu hỏi sẵn có và lấy mẫu máu đúng kỹ thuật, cha mẹ trẻ cần tuân thủ đầy đủ nguyên tắc trong chăm sóc cho trẻ theo chỉ định của bác sĩ. Việc đồng ý tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, ông (bà) có thể rút lui khỏi nghiên cứu bất kỳ khi nào và không bị phân biệt đối xử trong quá trình chăm sóc và điều trị cho trẻ.

Các thông tin cá nhân của ông (bà) và trẻ được bảo mật hoàn toàn và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Chỉ những thành viên của nhóm nghiên cứu mới có quyền tiếp cận dữ liệu nghiên cứu. Các mẫu bệnh phẩm thu được từ nghiên cứu này sẽ được bảo quản trong và sau khi tiến hành nghiên cứu và sẽ được hủy nếu ông (bà) muốn rút lui khỏi nghiên cứu.

Nếu có bất kỳ vướng mắc gì, các ông bà có thể gọi điện thoại liên hệ với Nghiên cứu sinh.

Nghiên cứu sinh: Nguyễn Văn Giáp

Số điện thoại: 0966680022

2. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên tôi là :

Là cha (me, ông, bà) của trẻ:

Tôi đã đọc các thông tin trên đây và được giải thích đầy đủ về Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng, đa hình gen MTHFR và kết quả can thiệp dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021).

Tôi chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu này trên cơ sở hoàn toàn tự nguyện. Tôi đồng ý hợp tác trong quá trình cung cấp các thông tin về triệu chứng bệnh trước, trong và sau điều trị; sử dụng chúng cho nghiên cứu:

Chữ ký của người tham gia: _____

Họ tên _____ Ngày: _____

Bản chấp thuận này được làm thành 2 bản, mỗi bên giữ một bản.

Chữ ký của Nghiên cứu viên

Tôi xác nhận rằng người tham gia nghiên cứu đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây và đã được giải thích cặn kẽ để hiểu rõ bản chất, nguy cơ và lợi ích của việc tham gia nghiên cứu này.

Chữ ký : _____

Họ tên: _____ Ngày: _____

PHIẾU CHẤP THUẬN LẤY MẪU MÁU

Tên đề tài: Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng, đa hình gen MTHFR và kết quả can thiệp dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021).

Tên tôi là :

Là cha (me, ông, bà) của trẻ:

Tôi đã đọc các thông tin trên đây và được giải thích đầy đủ về Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng, đa hình gen MTHFR và kết quả can thiệp dị tật khe hở môi và/hoặc vòm miệng ở trẻ em điều trị tại bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội (2019- 2021).

Tôi chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu này trên cơ sở hoàn toàn tự nguyện. Tôi đồng ý hợp tác trong quá trình lấy mẫu máu cung cấp các thông tin về triệu chứng bệnh trước, trong và sau điều trị; sử dụng chúng cho nghiên cứu:

Chữ ký của người tham gia: _____

Họ tên _____ Ngày: _____

Bản chấp thuận này được làm thành 2 bản, mỗi bên giữ một bản.

Chữ ký của Nghiên cứu viên

Tôi xác nhận rằng người tham gia nghiên cứu đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây và đã được giải thích cặn kẽ để hiểu rõ bản chất, nguy cơ và lợi ích của việc lấy máu để tham gia nghiên cứu này.

Chữ ký : _____

Họ tên: _____ Ngày: _____

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Hành chính

1. Họ tên bệnh nhân:
2. Mã số bệnh nhân.....Dân tộc:.....
3. Tuổi:..... Giới: Nam; Nữ
4. Họ tên bố Tuổi:.....
5. Nghề nghiệp:.....
6. Họ tên mẹ..... Tuổi:.....
7. Nghề nghiệp:.....
8. Địa chỉ gia đình:
Xóm.....Xã:.....Huyện:.....
Tỉnh / Thành phố.....
9. Điện thoại liên lạc: Bố:.....
Mẹ:.....
10. Ngày vào viện:
11. Chẩn đoán xác định:
12. Bệnh viện phỏng vấn/ địa phương phỏng vấn.....

II. Thông tin chung về trẻ :

- Tuổi: (Số tháng viết rõ):Chiều cao:..... Cân nặng:.....
Tiền sử:

III. Hiểu biết bố mẹ về chăm sóc trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng:

1. Hiện nay BỐ trẻ đang làm nghề gì ?
 - Nông dân
Có dùng thuốc bảo vệ thực vật thường xuyên không.....
Ghi rõ loại sử dụng nếu nhớ.....
 - Công nhân (ghi cụ thể vị trí làm việc).....
Nhà máy đơn vị sản xuất nơi làm việc.....
 - Cán bộ (ghi rõ cơ quan).....
 - Nghề khác:Tự do là làm gì nếu được.....
Tìm hiểu thêm các yếu tố nguy cơ theo nghề nghiệp.....
2. Hiện nay MẸ trẻ đang làm nghề gì? (chú ý nghề nghiệp lúc mang thai)
 - Nông dân
Có dùng thuốc bảo vệ thực vật thường xuyên không
Ghi rõ loại sử dụng nếu nhớ.....
 - Công nhân (ghi cụ thể vị trí làm việc).....
Nhà máy đơn vị sản xuất nơi làm việc.....
 - Cán bộ (ghi rõ cơ quan).....
 - Nghề khác: Tự do là làm gì nếu được.....
Tìm hiểu thêm các yếu tố nguy cơ theo nghề nghiệp.....

3. Địa điểm gia đình cư trú là gì?
- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Vùng núi | <input type="checkbox"/> Thành phố |
| <input type="checkbox"/> Thung lũng/ đất thấp, đồng bằng. | <input type="checkbox"/> Nông thôn |
| <input type="checkbox"/> Vùng biển: | <input type="checkbox"/> Miền núi |
4. Gia đình ở riêng hay ở chung với ông bà người thân
- | | |
|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Ở riêng | <input type="checkbox"/> Ở chung với ông bà |
| <input type="checkbox"/> Thuê trọ | <input type="checkbox"/> Đại gia đình nhiều thế hệ |
5. Bán kính quanh nhà 2km có nhà máy xí nghiệp sản xuất nào không
- Không
- Có Ghi chi tiết cụ thể sản xuất gì.....
6. Nguồn nước gia đình sử dụng
- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nước máy | <input type="checkbox"/> Nước giếng khoan | <input type="checkbox"/> Nước mưa, máng lằn |
| <input type="checkbox"/> Nước suối sông hồ tự nhiên | <input type="checkbox"/> Dùng máy lọc nước | |
7. Chế độ ăn của gia đình
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Đi chợ hàng ngày | <input type="checkbox"/> Tự nuôi chồng thức ăn |
| <input type="checkbox"/> Đi chợ nhưng nhà có vườn rau 50/50 | <input type="checkbox"/> Rất ít khi đi chợ |
8. Vị trí nhà cách trung tâm y tế
- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> < 2 km | <input type="checkbox"/> 2-5 km |
| <input type="checkbox"/> > 5 km | Cụ thể..... |
9. Trình độ học vấn của **Vợ**
- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Mù chữ, cấp 1 | <input type="checkbox"/> Cấp 2, Cấp 3 |
| <input type="checkbox"/> Trung cấp/CD | <input type="checkbox"/> ĐH/trên ĐH |
10. Trình độ học vấn của **Chồng**
- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Mù chữ, cấp 1 | <input type="checkbox"/> Cấp 2, Cấp 3 |
| <input type="checkbox"/> Trung cấp/CD | <input type="checkbox"/> ĐH/trên ĐH |
11. Tình trạng sinh hoạt của chồng
- | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hút thuốc | <input type="checkbox"/> Thường xuyên | <input type="checkbox"/> Ít khi | <input type="checkbox"/> Không |
| <input type="checkbox"/> Uống rượu | <input type="checkbox"/> Thường xuyên | <input type="checkbox"/> Ít khi | <input type="checkbox"/> Không |
| <input type="checkbox"/> Cả 2. | <input type="checkbox"/> Thường xuyên | <input type="checkbox"/> Ít khi | <input type="checkbox"/> Không |
12. Thu nhập bình quân/tháng của mỗi người trong gia đình anh (chị) là bao nhiêu?
 Đồng/ người/ tháng.....
13. Trong gia đình có ai bị như trẻ không?
- Không Ai bị?..... Bệnh gì:
14. Trẻ có mắc dị tật gì kèm theo không?.....
15. Hiện tại anh (chị) có mấy người con?.....CON
- Cháu bé mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng là con thứ mấy?.....
- Bé còn lại có bị gì không?:.....
16. Theo anh (chị) trẻ có thể bị mắc khe hở môi và/hoặc vòm miệng trong thời gian nào khi người mẹ mang thai ?
- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 3 tháng đầu của thai kỳ | <input type="checkbox"/> 3 tháng giữa |
|--|---------------------------------------|

- 3 tháng cuối Không biết
17. Trong quá trình mang thai có bị bệnh gì không vào thời gian nào?
 3 tháng đầu bị..... 3 tháng giữa bị
- 3 tháng cuối bị Bình thường
18. Thuốc đã sử dụng trong khi mang thai? (nếu nhớ ghi cụ thể)
 Any other
19. Phát hiện ra trẻ dị tật khi nào và bằng phương pháp nào?
 Siêu Âm:
Thời gian: Quý 1 Quý 2 Quý 3 Sau sinh
Địa điểm phát hiện bằng siêu âm
 PK tư nhân Bệnh viện
20. Mẹ có bị dọa xảy thai, đẻ non trong khi mang thai không?
 Có. Thời gian: Quý 1 Quý 2 Quý 3
 Không
21. Mẹ có bị căng thẳng hay stress gì trong quá trình mang thai không?
 Có ghi chi tiết..... Không
22. Độ tuổi của mẹ lúc mang thai là bao nhiêu?
- < 30 tuổi > 30 tuổi
23. Độ tuổi của bố lúc mẹ có bầu là bao nhiêu?
- < 30 tuổi > 30 tuổi
24. Theo bạn nguyên nhân có thể bị khe hở là gì?
 Siêu nhân Di truyền.....
 Vấn đề trong khi mang thai Do phép thuật
 Không biết Tự nhiên bị như vậy
25. Cảm nhận của **cha mẹ** trẻ bị khe hở môi vòm miệng là gì?
 Đau đớn Sốc
 Phiền hà, mệt mỏi Lo lắng
 Sợ hãi Thất vọng và chán nản
 Không trả lời Bình thường
26. Theo anh chị **người thân gia đình** nhìn nhận đứa trẻ như thế nào?
 Đau đớn Sốc
 Phiền hà, mệt mỏi Lo lắng
 Sợ hãi Thất vọng và chán nản
 Không quan tâm Bình thường
27. Đánh giá của anh, chị về sự thừa nhận **cộng đồng xã hội** đối với trẻ là gì?
 Chấp nhận Dị nghị xa lánh
 Tỏ thái độ không thích Gia đình không nói cho ai biết
28. Anh chị thấy **chính quyền, y tế xã phường** quản lý đối với trẻ có KHMVM như nào?
 Không can thiệp Tư vấn trực tiếp

- Trợ giúp tâm lý
 Gọi điện tư vấn (địa điểm PT)
- Gia đình không thông báo cho ai
29. Anh, chị hãy mô tả những vấn đề mà trẻ hở môi / vòm gặp phải
- Bú rất khó khăn
 Xã hội kỳ thị dị nghị
- Lời nói khó khăn
 Giao tiếp xã hội hạn chế
- Ăn uống bị sặc
 Bệnh nhiễm trùng kèm theo
- Bình thường
30. Theo anh (chị) việc chăm sóc trẻ KHMVM có khác biệt so với trẻ bình thường không ?
- Không
- Có. Tại sao?.....
31. Khi cho con bú mẹ dùng tư thế nào ?
- Trẻ được đặt tư thế **Ngồi** hoặc **Đứng**.
 Bú bình thông thường
- Trẻ được **Nằm** thấp và bú mẹ
 Bú bình chuyên dụng
- Không bú được
32. Khi trẻ gặp khó khăn trong ăn uống anh (chị) có cách nào cho hỗ trợ cho trẻ ăn ?
- Cho ăn thành nhiều bữa
- Dùng núm vú đặc biệt
- Cho ăn bằng **Thìa**, đồ thìa, bơm qua silanh.
- Trẻ bị sặc thì dừng việc cho ăn, vỗ nhẹ lưng.
- Không dùng biện pháp gì khác
33. Anh (chị) có bao giờ nghe hoặc đã sử dụng các thiết bị hỗ trợ dùng chăm sóc trẻ khe hở môi và/hoặc vòm miệng chưa?
- Có đã dùng.....
- Nghe nhưng chưa dùng.
 Không biết
34. Trẻ sơ sinh có chớ sau ăn không?
- Có
 Không
 Đôi khi
35. Anh (chị) có biết trẻ bị khe hở môi và/hoặc vòm miệng thường hay mắc các bệnh gì không?
- Viêm tai giữa, viêm mũi họng
 Bệnh về dạ dày
- Viêm nhiễm, Cảm lạnh, hắt hơi, sổ mũi
 Viêm phổi
- Giọng mũi hỏ, giọng, mặt nhăn khi phát âm.
 Suy giảm trí tuệ
- Sâu răng, lệch lạc răng và hàm
 Hòa nhập xã hội không tốt
- Mặt mắt cân đối, Thẩm mỹ kém
36. Mẹ làm gì để phòng viêm phổi viêm mũi họng
- Giữ ấm cho trẻ.
 Vệ sinh nhà ở sạch sẽ
- Rửa mũi thường xuyên
 Không biết
 Kinh nghiệm dân gian
37. Trẻ có được tiêm chủng đầy đủ không
- Có Địa điểm tiêm.....
- Không Lý do.....

38. Anh (chị) có nghĩ trẻ cần được quan tâm tới các vấn đề về **răng** không?
 Có Không
39. Anh, chị cho biết các rối loạn về Răng ở trẻ
 Chậm mọc răng Bất thường về vị trí răng
 Thiếu chỗ mọc răng Phát triển bình thường Không biết
40. Anh, chị làm thế nào để biết con bị các vấn đề về răng miệng
 Khám nha sỹ Hỏi người quen
 Tự tìm hiểu internet mạng xã hội
41. Nhận thức hiện tại của các mẹ về **cân nặng** của trẻ sơ sinh
 Không quan tâm Thừa cân
 Bình thường Thiếu cân
42. Theo anh, chị tại sao trẻ lại thiếu cân
 Cung cấp không đủ thức ăn; Không biết; Thường xuyên đói
 Khó khăn khi cho ăn Cho ăn đủ bữa nhưng thiếu chất
43. Các biến chứng do thiếu cân nặng là gì?
 Chậm tăng trưởng và phát triển Viêm dạ dày
 Miễn dịch thấp Còi cọc Không biết
44. Nếu được biết con anh chị bị thiếu cân. Anh, chị sẽ làm gì
 Đi khám Không làm gì
 Cho ăn nhiều hơn Tìm hiểu trên mạng xã hội
45. Anh (chị) có biết những điều kiện để trẻ được phẫu thuật khe hở môi ?
 Trẻ đủ 6 tháng tuổi Trẻ có thể trọng > 6kg Không biết
46. Anh (chị) có biết những điều kiện để trẻ được phẫu thuật khe hở vòm miệng ?
 Trẻ đủ 18 tháng tuổi Trẻ có thể trọng > 10kg Không biết
47. Sau mổ đóng kín khe hở theo anh (chị) trẻ còn được điều trị gì tiếp theo không?
 Không
 Có Là gì:.....
48. Theo anh (chị) cho biết những Bác sỹ nào cần cho việc điều trị của trẻ mắc KHM VM?
 Bác sỹ nhi Bác sỹ tai mũi họng
 Bác sỹ phẫu thuật hàm mặt Bác sỹ tạo hình thẩm mỹ
 Nha sỹ Chuyên gia dinh dưỡng
 Bác sỹ tâm lý Chuyên gia phát âm
49. Anh (chị) biết nguồn thông tin về chăm sóc trẻ khe hở môi vòm miệng từ đâu ?
 Đài báo Tự tìm hiểu
 Cán bộ y tế xã Nguồn thông tin khác
 Internet/ mạng xã hội Kinh nghiệm
50. Anh, chị cho biết bệnh viện hay tổ chức nào có thể phẫu thuật cho trẻ

- Viện Răng trung ương = 1
- 2 - 5 bệnh viện
- > 5 bệnh viện

IV. Khám đánh giá sau mổ:

1. Khám đánh giá sau mổ 1 tuần:

	Không có biến chứng	Bục một vài mũi chỉ	Tụ máu, bầm tím	Nhiễm trùng vết mổ
Biến chứng sớm				

	Vạt da được nuôi dưỡng tốt	Đuôi vạt bị hoại tử nhẹ	Vạt bị hoại tử
Vạt da			

Khám đánh giá sau mổ 1 tháng

- Sẹo mổ. Liên tốt Co kéo
- Khả năng phát âm Cải thiện Ngọng Không phát âm được
- Khả năng ăn nhai Được tốt Sặc khi ăn Không ăn nhai được
- Các bệnh nhiễm trùng kèm theo Có không

Khám đánh giá sau mổ 6 tháng

- Sẹo mổ. Liên tốt Co kéo
- Khả năng phát âm Cải thiện Ngọng Không phát âm được
- Khả năng ăn nhai Được tốt Sặc khi ăn Không ăn nhai được
- Các bệnh nhiễm trùng kèm theo Có không

Việc hòa nhập với cộng đồng xã hội như thế nào?

- Tự ty Rụt rè Khép mình Hòa đồng
- Vui vẻ hòa nhập Thích thú Tự tin Không còn mặc cảm

Phụ lục 2

Bảng. Lịch trình điều trị

Tuổi	KHM	KHVM	KHMVM	Chuyên gia thực hiện
Giai đoạn bào thai	Khám tư, vấn kế hoạch điều trị toàn diện Tư vấn dinh dưỡng			Nhân viên tư vấn (Bác sỹ điều dưỡng trạm y tế các cấp)

6 tuần – 3 tháng tuổi	Thực hiện khí cụ tọạ dạng mũi môi xương ổ răng (NAM) Nâng cao dinh dưỡng	Cân nhắc làm ABR test Nâng cao dinh dưỡng	Chỉnh hình răng mặt cho trẻ KHMVM toàn bộ	Chỉnh hình răng miệng Chuyên gia dinh dưỡng
3 – 6 tháng tuổi	Phẫu thuật tạo hình môi và mũi		Phẫu thuật tạo hình môi mũi và lợi	Bác sỹ RHM Bác sỹ tạo hình
8 – 10 tháng tuổi		Kiểm tra tai và thính lực		Bác sỹ Tai Mũi Họng
18 – 24 tháng tuổi		Phẫu thuật tạo hình vòng miệng đặt ống thông màng nhĩ nếu cần		Bác sỹ RHM Bác sỹ Tai Mũi Họng Bác sỹ Tạo hình
19 – 25 tháng tuổi		Đánh giá phát âm		Bác sỹ Tai Mũi Họng Chuyên viên ngôn ngữ
18 – 36 tháng tuổi	Khám Nha khoa Xử lý các vấn đề răng miệng			Bác sỹ RHM Nha khoa
3- 6 tuổi		Khám kiểm tra thính lực 6- 12 tháng một lần Chỉnh hình răng mặt Điều trị nha khoa khác Đánh giá lại phát âm		Bác sỹ TMH Bác sỹ RHM Bác sỹ Tạo hình Bác sỹ Răng trẻ em Chuyên gia phát âm

4- 5 tuổi	Cân nhắc sửa môi và mũi thì 02	Cân nhắc làm vạt thành hầu (VPI)	Cân nhắc làm vạt thành hầu hoặc sửa môi và mũi thì 02	Bác sỹ RHM Bác sỹ Tạo hình thẩm mỹ
7 – 10 tuổi			Giai đoạn 1. Chỉnh nha, mở rộng tiền hàm, loại bỏ răng sữa thừa, ghép xương ổ răng để đóng kín khe hở cung hàm và/ hoặc nắn tiền hàm	Bác sỹ chỉnh nha Bác sỹ RHM Bác sỹ Tạo hình thẩm mỹ
12- 14 tuổi	Cân nhắc sửa đầu mũi		Cân nhắc sửa đầu mũi; Giai đoạn 2 chỉnh nha: Điều trị chỉnh nha để điều chỉnh khớp cắn và giảm bớt xô lệch răng, xoay răng	Bác sỹ tạo hình Bác sỹ RHM Bác sỹ chỉnh nha
15 – 20 tuổi	Phẫu thuật chỉnh sửa mũi và vách ngăn mũi		Phẫu thuật chỉnh sửa mũi và vách ngăn mũi. Giai đoạn 3 chỉnh nha: Điều trị chỉnh nha kết hợp chỉnh hình xương 2 hàm	Bác sỹ TMH Bác sỹ RHM Bác sỹ Tạo hình thẩm mỹ

- ABR: đánh giá thính lực và phản ứng não bộ
- VPI: thiếu năng màn hầu, phát âm giọng mũi

Một số hình ảnh thực hiện nghiên cứu



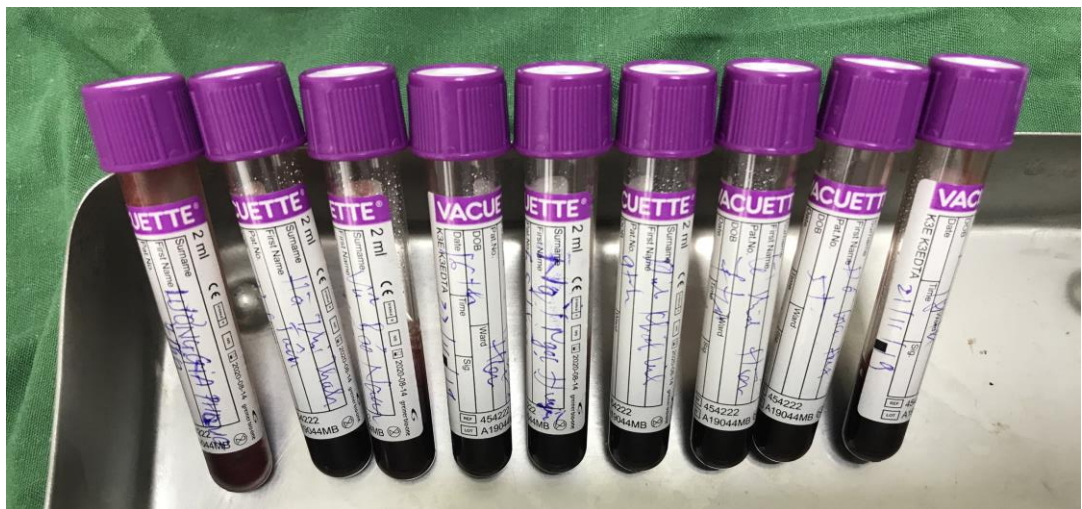
Lấy máu cho trẻ



Bộ dụng cụ lấy máu cho trẻ



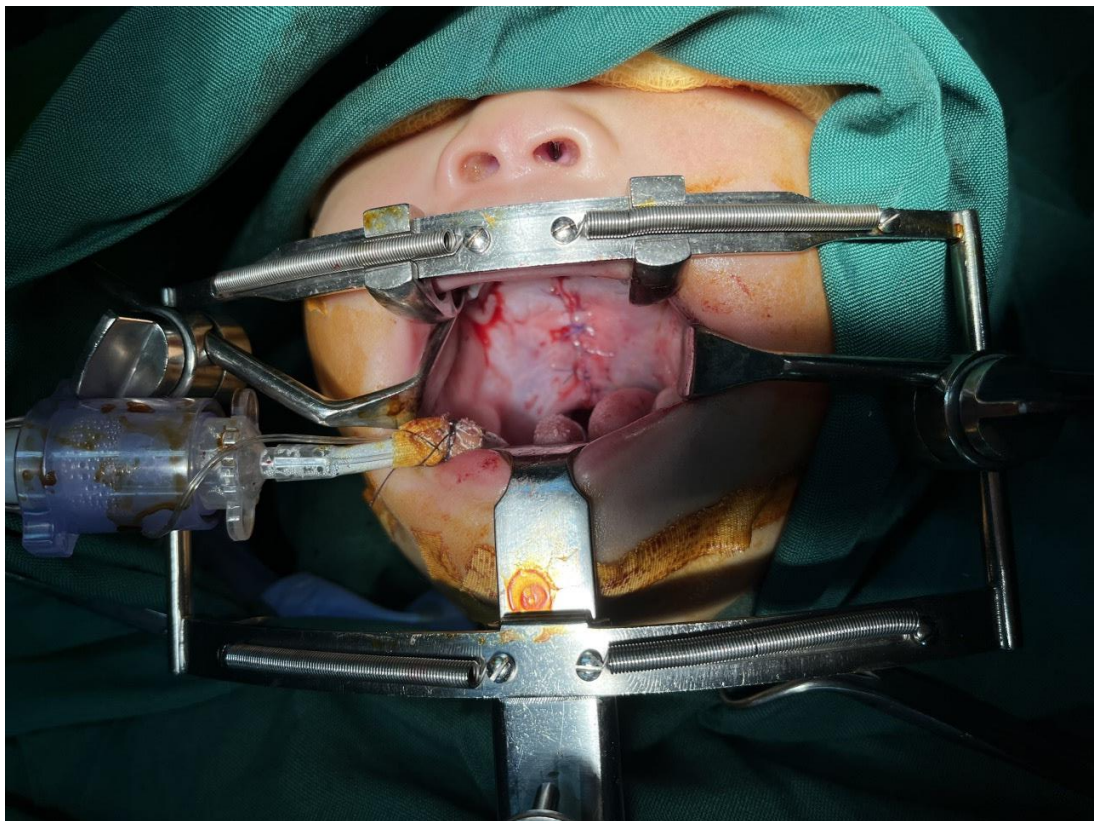
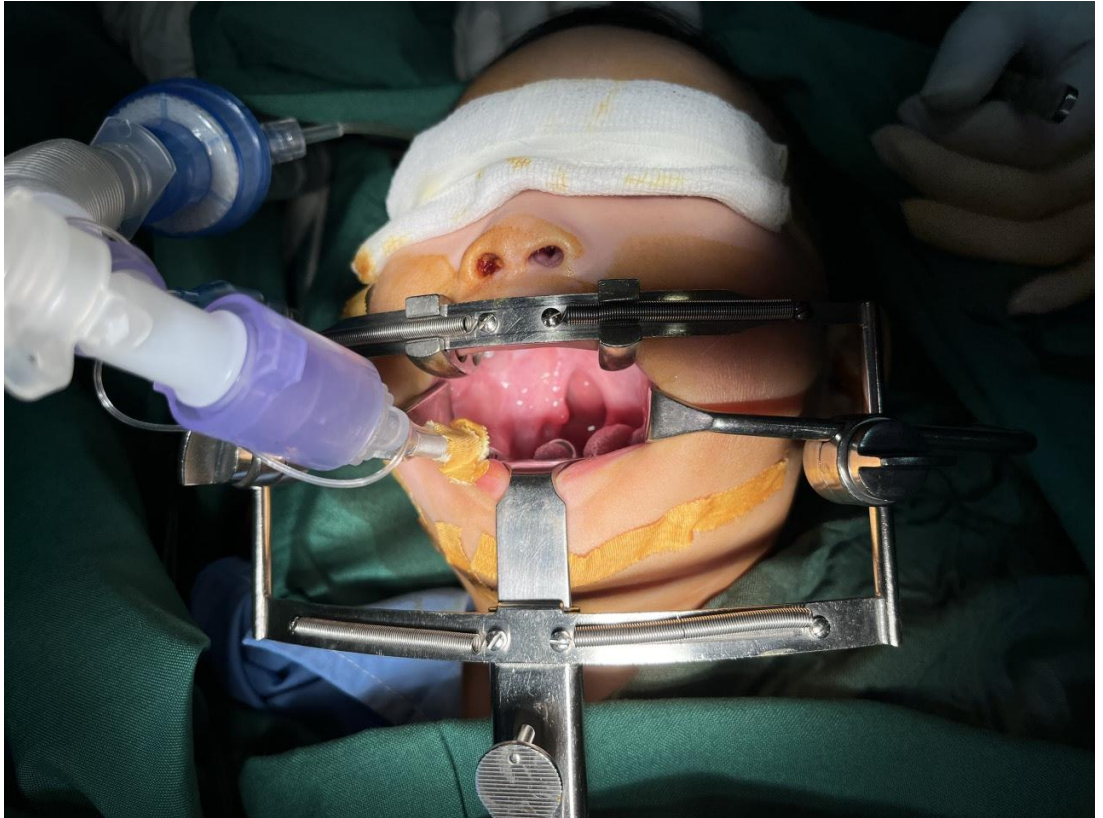
Làm việc cùng đoàn phẫu thuật Hàn Quốc



Ống đựng 3ml máu có chất chống đông EDTA



Lấy máu cho trẻ tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội



Trẻ trước và sau phẫu thuật khe hở vòm miệng toàn bộ