

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Tiếng việt</b>
DALY	: Disability-Adjusted Life Year : Số năm sống điều chỉnh theo khuyết tật
NST	: Nhiễm sắc thể
PCR	: Polymerase Chain Reaction khuếch đại gen
TIF	: Thalassaemia International Federation : Liên đoàn Thalassaemia quốc tế
WHO	: World Health Organizatio : Tổ chức y tế thế giới
NST	: Nhiễm sắc thể

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
<b>Chương TỔNG QUAN</b> .....	<b>4</b>
1.1 Cơ sở di truyền của Hemoglobin .....	<b>4</b>
1.2 Bệnh alpha thalassemia .....	<b>5</b>
1.2.1 Khái niệm .....	5
1.2.2 Cơ sở phân tử bệnh thalassemia.....	5
1.2.3 Quy luật di truyền.....	8
1.3 Bệnh Beta thalassemia .....	<b>8</b>
1.3.1 Khái niệm .....	8
1.3.2 Cơ sở phân tử .....	9
1.3.3 Quy luật di truyền.....	9
1.4 Cơ chế bệnh sinh .....	<b>11</b>
1.5 Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh Thalassemia .....	<b>12</b>
1.6 Phương pháp chọc ối.....	<b>12</b>
1.7 Tư vấn di truyền .....	<b>15</b>
1.8 Một số nghiên cứu trong nước và quốc tế.....	<b>16</b>
<b>Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>18</b>
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	<b>18</b>
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	<b>18</b>
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	18
2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	18
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	18
2.3 Thiết kế nghiên cứu.....	<b>18</b>
2.4 Cỡ mẫu .....	<b>19</b>
2.5 Cách chọn mẫu.....	<b>19</b>

2.6 Phương pháp thu thập số liệu.....	19
2.6.1 Công cụ thu thập số liệu.....	19
2.6.2 Phương pháp thu thập số liệu.....	20
2.7 Các biến số nghiên cứu .....	20
2.8 Các khái niệm, thước đo, tiêu chuẩn đánh giá.....	22
2.9 Phương pháp xử lý số liệu.....	23
2.10 Đạo đức nghiên cứu .....	24
2.11 Hạn chế của nghiên cứu, sai số và biện pháp khắc phục .....	24
Hạn chế của nghiên cứu .....	24
<b>Chương 3_DỰ KIẾN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>26</b>
3.1 Đặc điểm chung.....	26
3.2 Đặc điểm lâm sàng.....	27
3.3 Kết quả chọn lọc.....	30
<b>Chương 4 BÀN LUẬN .....</b>	<b>33</b>
<b>KẾT LUẬN</b>	
<b>KHUYẾN NGHỊ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Gen $\alpha$ -globin của người nằm trên nhiễm sắc thể 16 và cụm gen $\beta$ -globin nằm trên nhiễm sắc thể 11 .....	5
--	---

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Các loại allele đột biến của bệnh $\alpha$ -thalassemia: .....	6
Bảng 3.1 Đặc điểm chung về tuổi .....	26
Bảng 3.2 Đặc điểm theo tuổi của thai phụ.....	24
Bảng 3.3 Tiền sử sản khoa của thai phụ .....	26
Bảng 3.4 Tuổi thai.....	27
Bảng 3.5 Xét nghiệm công thức máu của bà mẹ .....	27
Bảng 3.6 Phân loại mức độ thiếu máu .....	28
Bảng 3.7 Kết quả điện di.....	28
Bảng 3.8 Kết quả siêu âm thai .....	29
Bảng 3.9 Kết quả phân tích gen của thai phụ.....	29
Bảng 3.10 Kết quả phân tích gen của chồng thai phụ.....	30
Bảng 3.11 Số lượng đột biến của thai nhi.....	30
Bảng 3.12 Kiểu gen đột biến phát hiện được.....	31
Bảng 3.13 Số lượng allele đột biến .....	32
Bảng 3.14 Kết quả chọc ối .....	<b>32</b>
Bảng 3.15 Kết quả thai nhi.....	32

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một nhóm bệnh lý huyết học di truyền gây ra bởi sự khiếm khuyết trong tổng hợp chuỗi globin, dẫn đến tán huyết và tạo hồng cầu không hiệu quả tại tủy xương. Nhiều thể bệnh thalassemia đã được mô tả, thường gặp nhất là  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia.

Trên toàn cầu, tỷ lệ lưu hành chuẩn hóa theo độ tuổi (ASPR), tỷ lệ mắc bệnh chuẩn hóa theo độ tuổi (ASIR), tỷ lệ tử vong chuẩn hóa theo độ tuổi (ASMR) và tỷ lệ DALY chuẩn hóa theo độ tuổi đối với bệnh thalassemia vào năm 2021 lần lượt là 18,28 trên 100.000 người (95% UI 15,29–22,02), 1,93 trên 100.000 người (95% UI 1,51–2,49), 0,15 trên 100.000 người (95% UI 0,11–0,20) và 11,65 trên 100.000 người (95% UI 8,24–14,94). So với năm 1990, các tỷ lệ này đã giảm lần lượt 0,18 (95% UI -0,22 xuống -0,14), 0,25 (95% UI -0,30 xuống -0,19), 0,48 (95% UI -0,60 xuống -0,28) và 0,49 (95% UI -0,62 xuống -0,29). Năm 2021, ASIR của bệnh thalassemia cao nhất ở Đông Á với 7,35 trên 100.000 người (95% UI 5,37–10,04) và ASMR cao nhất ở Đông Nam Á với 0,37 trên 100.000 người (95% UI 0,29–0,45) [13].

Qua 23 nghiên cứu dựa trên dân số báo cáo về bệnh alpha-thalassemia có ý nghĩa lâm sàng (ví dụ: bệnh hemoglobin H và phù thai nhi hemoglobin Bart) và/hoặc beta-thalassemia (beta-thalassemia thể trung gian, thể nặng và/hoặc hemoglobin E/beta-thalassemia), ước tính tỷ lệ mắc bệnh trên 100.000 người dao động từ 0,2 ở Tây Ban Nha (giai đoạn 2014-2017) đến 27,2 ở Hy Lạp (2010-2015) đối với cả beta và alpha-thalassemia; từ 0,03 ở Tây Ban Nha (2014-2017) đến 4,5 ở Malaysia (2007-2018) đối với alpha-thalassemia; và từ 35,7 đến 49,6 ở Iraq (2003-2018) đối với beta-thalassemia[9]. Năm 2022 dân số Việt Nam là 96,2 triệu người, trong đó 13,8% là người mang gen bệnh thalassemia [4].

Mặc dù hậu quả bệnh là rất nặng nề nhưng hiện nay trên thế giới, các nhà khoa học vẫn chưa tìm được phương pháp điều trị khỏi cho người mắc bệnh này. Do đó, xét nghiệm, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước khi sinh đóng vai trò quan trọng trong việc đưa ra quyết định cá nhân cũng như chuyên môn về phòng ngừa, điều trị bệnh.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu sinh học và di truyền phân tử để ứng dụng vào chẩn đoán bệnh Thalassemia, nhất là chẩn đoán trước sinh đã được thực hiện tại bệnh viện Từ Dũ, bệnh viện Nhi Trung ương... đã phát hiện và hạn chế nhiều trường hợp thai bị bệnh thalassemia thể nặng được sinh ra. Tại Bệnh viện Bắc Ninh số 2 chúng tôi đã tiến hành sàng lọc và chẩn đoán kiểu Gene Thalassemi cho thai nhi ở các thai phụ mang kiểu Gene dị hợp từ năm 2022, theo số liệu thống kê của phòng Kế hoạch tổng hợp ước tính mỗi năm có từ 15-20 trường hợp được tiến hành chẩn đoán.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Kết quả chọn ối chẩn đoán ở các thai phụ mang Gene Thalassemia tại bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 2 năm 2022-2026”**

## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

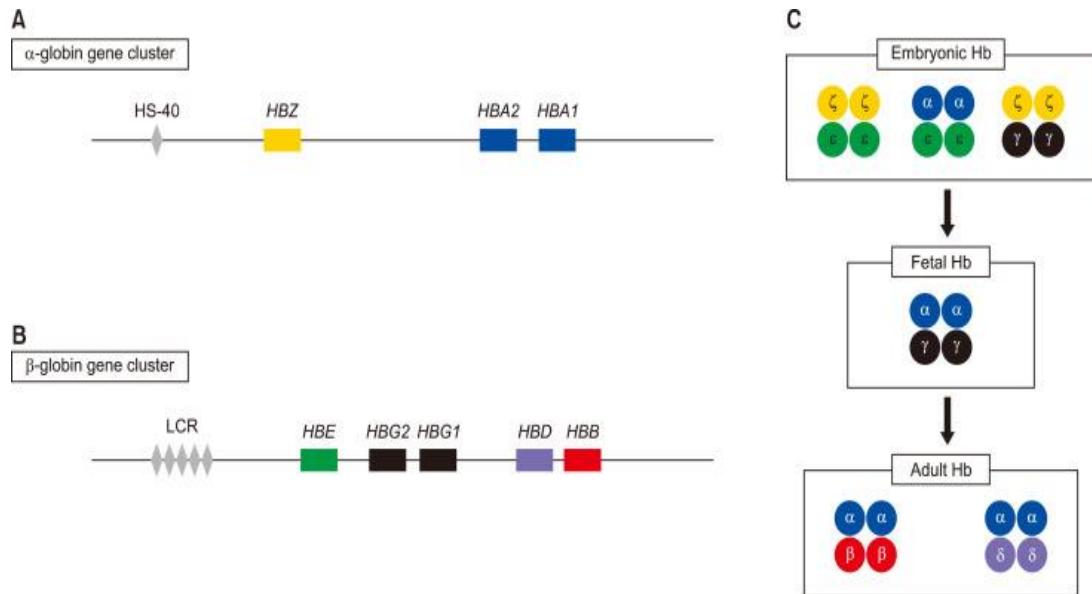
- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của thai phụ mang Gene **Thalassemia** tại bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 2 từ năm 2022 đến 2026*
- 2. Kết quả chọc ối chẩn đoán trước sinh bệnh Thalassemia ở các thai phụ trên.*

## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1 Cơ sở di truyền của Hemoglobin

Hb của con người bao gồm các protein với sự ghép cặp đối xứng của các dimer globin giống  $\alpha$  và giống  $\beta$ , tạo thành cấu trúc tứ phân tử, cũng như các đơn vị chức năng. Các chuỗi globin giống  $\alpha$  và giống  $\beta$  riêng lẻ được mã hóa bởi hai cụm gen khác nhau: cụm gen globin  $\alpha$  trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 16 và cụm gen globin  $\beta$  trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 11. Cụm gen globin  $\alpha$  bao gồm ba gen globin chức năng, gen  $\zeta$  phôi ( HBZ ) và hai gen  $\alpha$  bào thai/trưởng thành ( $\alpha 1$  và  $\alpha 2$ ) ( HBA1 và HBA2 ). Cụm gen globin  $\beta$  chứa năm gen chức năng, gen  $\epsilon$  phôi (HBE ), hai gen  $G\gamma$  và  $A\gamma$  bào thai ( HBG2 và HBG1 ) và các gen  $\delta$  và  $\beta$  trưởng thành ( HBD và HBB ) ( Hình 1B ). Các gen này được sắp xếp dọc theo mỗi nhiễm sắc thể và được biểu hiện khác nhau ở mỗi giai đoạn phát triển để tạo ra các tetramer Hb khác nhau . Hb phôi thai bao gồm Hb Portland ( $\zeta 2\gamma 2$ ), Hb Gower-1 ( $\zeta 2\epsilon 2$ ) và Hb Gower-2 ( $\alpha 2\epsilon 2$ ), còn Hb bào thai bao gồm  $\alpha 2\gamma 2$ . Ở người trưởng thành, Hb A ( $\alpha 2\beta 2$ ) chiếm 95% tổng lượng Hb, trong khi Hb A2 ( $\alpha 2\delta 2$ ) chiếm 5% còn lại ( Hình 1C ). Vùng thượng nguồn của mỗi cụm gen  $\alpha$ -globin và  $\beta$ -globin chứa các yếu tố điều hòa tác động cis đóng vai trò trong việc điều hòa biểu hiện gen globin. Trong vòng 30–70 kb phía thượng nguồn của cụm gen  $\alpha$ -globin, các vùng trình tự bảo tồn đa loài (MCS) (MCS-R1, 2, 3 và 4) đã được tìm thấy. MCR-R2, còn được gọi là HS-40, là một vị trí nhạy cảm với DNase đơn lẻ rất quan trọng đối với biểu hiện gen  $\alpha$ -globin. Biểu hiện gen  $\beta$ -globin được điều chỉnh bởi vùng kiểm soát locus (LCR), bao gồm năm vị trí nhạy cảm với DNase I (HS-1, 2, 3, 4 và 5). LCR  $\beta$ -globin ( $\beta$ -LCR) trải dài 34 kb phía thượng nguồn của gen  $\epsilon$ -globin [7]



**Hình 1.1 Gen  $\alpha$ -globin của người nằm trên nhiễm sắc thể 16 và cụm gen  $\beta$ -globin nằm trên nhiễm sắc thể 11 [7]**

## 1.2 Bệnh alpha thalassemia

### 1.2.1 Khái niệm

Bệnh  $\alpha$ -thalassemia là bệnh thiếu máu tan máu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp của chuỗi  $\alpha$  globin trong phân tử Hb. Sự suy giảm tổng hợp này dẫn đến sự tăng tổng hợp quá mức của chuỗi  $\beta$  globin tạo phân tử  $\gamma_4$ , gọi là Hb Bart's (trong thời kỳ bào thai), và  $\beta_4$ , gọi là HbH (trong thời kỳ trưởng thành)

### 1.2.2 Cơ sở phân tử bệnh thalassemia

Việc xóa hoặc bất hoạt một trong các gen  $\alpha$ -globin trong cặp liên kết được gọi là bệnh thalassemia  $\alpha +$ ; thalassemia  $\alpha +$  dị hợp tử khi nằm trên một nhiễm sắc thể 16 ( $-\alpha/\alpha$ ), thalassemia  $\alpha +$  đồng hợp tử khi nằm trên cả hai nhiễm sắc thể 16 ( $-\alpha/-\alpha$ ). Việc xóa hoặc bất hoạt cả hai gen  $\alpha$ -globin trong cặp liên kết trên cùng một nhiễm sắc thể 16 được gọi là thalassemia  $\alpha 0$  ( $--/\alpha$ ). Trên 40 đột biến thalassemia  $\alpha 0$  đã được tìm thấy và thường được chỉ định theo vùng nơi tình trạng này được phát hiện lần đầu tiên; Các đột biến mất đoạn  $\alpha 0$  -

thalassemia phổ biến nhất bao gồm các đột biến Đông Nam Á ( $--SEA / \alpha\alpha$ ), Philippines ( $--FIL / \alpha\alpha$ ) và Địa Trung Hải ( $--MED / \alpha\alpha$ ) [8]. Bệnh hemoglobin H (HbH) xảy ra khi 2 gen  $\alpha$ -globin bị mất trên một nhiễm sắc thể 16 và gen thứ ba bị mất, bất hoạt hoặc thay đổi về chất lượng trên nhiễm sắc thể 16 còn lại, chỉ còn lại một gen  $\alpha$ -globin hoạt động. Hội chứng phù thai nhi hemoglobin Barts (Hb Barts) xảy ra khi tất cả 4 gen  $\alpha$ -globin bị mất hoặc bất hoạt (thalassemia  $\alpha^0$  đồng hợp tử)

Bệnh  $\alpha$ -thalassemia do đột biến gen  $\alpha$  globin gây nên. 90% bệnh  $\alpha$ -thalassemia do đột biến mất đoạn trên một gen hoặc cả hai gen  $\alpha$  globin, hoặc toàn bộ cả cụm gen  $\alpha$  globin bao gồm cả gen  $\delta$  globin. Ngoài ra, có 10% không do đột biến mất đoạn gen, mà thường là các đột biến điểm trên gen  $\alpha$  globin gây nên. Các đột biến mất đoạn hoặc không mất đoạn này sẽ tạo ra các allel đột biến dạng  $\alpha^0$  và  $\alpha^+$ -thalassemia.

**Bảng 1.1: Các loại allel đột biến của bệnh  $\alpha$ -thalassemia:**

Loại allel	Mô tả	Đột biến thường gặp
Allen $\alpha^0$ -thalassemia ( $--$ )	Mất cả 2 gen HBA trên cùng 1 nhiễm sắc thể dẫn đến không tổng hợp chuỗi $\alpha$ globin	$--SEA$ , $--MED$ , $--THAI$ , $--FIL$
Allen $\alpha^+$ -thalassemia ( $-\alpha$ ) hoặc ( $\alpha^T\alpha$ )	Mất hoặc bất hoạt 1 gen HBA trên 1 nhiễm sắc thể dẫn đến giảm tổng hợp chuỗi $\alpha$ globin	$-\alpha^{3.7}$ , $-\alpha^{4.2}$ , $-\alpha^{HbCs}$ , $-\alpha^{HbQs}$

$\alpha^+$ -thalassemia do mất đoạn gây nên

Đây là loại mất đoạn một gen  $\alpha$  globin, tạo allel  $\alpha^+$ -thalassemia. Trong đó, đột biến phổ biến nhất là  $-\alpha^{4.2}$ ,  $-\alpha^{3.7}$ . Đột biến này xảy ra do sự tái tổ hợp

giữa phân đoạn Z, có chiều dài 3.7 kb, tạo ra một NST chỉ với một gen  $\alpha$  globin ( $-\alpha 3.7$ , mất đoạn lệch về phía bên phải), và sự tái tổ hợp giữa phân đoạn X, có chiều dài 4.2 kb, tạo một NST mang một gen  $\alpha$  globin ( $-\alpha 4.2$ , mất đoạn lệch về phía bên trái). Ngoài ra, còn có thể có nhiều loại đột biến mất đoạn 1 gen khác hiếm gặp hơn [15].

$\alpha^0$ - thalassemia- do đột biến mất đoạn gây nên

Đây là loại đột biến mất đoạn hai gen  $\alpha$  globin, tạo nên  $\alpha^0$ -thalassemia.

Hiện nay có khoảng 50 loại đột biến mất đoạn cụm gen  $\alpha$  globin gây mất toàn bộ hoặc một phần của hai gen  $\alpha$  globin, dẫn đến không có sự tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin trong cơ thể sống. Đồng hợp tử dạng đột biến này là  $--/--$  gây hội chứng phù thai do Hb Bart's.

Dị hợp tử kép cho loại đột biến này và loại mất đoạn một gen là  $--/-\alpha$ , gây bệnh HbH.

$\alpha^+$  thalassemia do đột biến không mất đoạn gây nên

Cơ chế gây bệnh của các đột biến này có thể ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp RNA, hoặc làm ngăn cản quá trình ghép nối RNA từ vị trí 5' bình thường, trong khi lại hoạt hóa quá trình này từ một vị trí mới, làm khởi động quá trình ghép nối mới, tạo ra phân tử mRNA bị lỗi. Hoặc tác động vào vị trí gắn đuôi poly (A), làm ảnh hưởng tới quá trình kết thúc tại đầu 3', điều này rất quan trọng đối với sự ổn định của mRNA, nên chỉ có 1-5% sản lượng  $\alpha_2$ -globin bình thường được sản xuất [11]. Một vài đột biến không mất đoạn khác xảy ra tại mã mở đầu ATG gây ảnh hưởng tới quá trình dịch mã mRNA, làm giảm mức độ tổng hợp mRNA xuống khoảng từ 30-50%, hoặc gây dừng quá trình dịch mã sớm. Một vài đột biến xảy ra tại mã kết thúc TAA, tạo chuỗi globin bị kéo dài. Mặc dù những chuỗi globin này có khả năng tạo thành các phân tử Hb, như Hb Constant Spring, nhưng phân tử mRNA bất thường này bị giảm bền vững rõ rệt.

### **1.2.3 Quy luật di truyền**

Quy luật di truyền: theo quy luật alen lặn trên nhiễm sắc thể thường.

Cơ chế di truyền: bệnh có thể do gen bệnh truyền từ bố, mẹ cho con hoặc do đột biến mới phát sinh qua quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ đi vào thể hệ con. Con sẽ nhận 1 NST 16 mang 2 gen HBA từ mẹ và nhận 1 NST 16 mang 2 gen HBA từ bố, do đó nguy cơ mắc bệnh alpha thalassemia ở con tùy thuộc vào số gen bị đột biến con nhận được từ bố mẹ [16].

Người ta đưa ra một số nguyên nhân dẫn đến không tổng hợp hoặc giảm tổng hợp chuỗi  $\alpha$  globin:

- Do kết quả trao đổi chéo không cân bằng dẫn tới mất một gen HBA.
- Khuyết đoạn lớn trên nhiễm sắc thể số 16 có thể dẫn tới mất 2 gen HBA.
- Những đột biến vô nghĩa hoặc đột biến khung có thể dẫn đến mất chức năng của gen HBA.

Đến nay, hơn 300 loại đột biến trên vùng gen HBA đã được phát hiện, bao gồm các đột biến mất đoạn lớn - mất đoạn cả 2 gen (mất 1 phần hoặc toàn bộ cả 2 gen HBA), đột biến mất đoạn nhỏ - mất đoạn 1 gen (mất 1 phần hoặc toàn bộ gen HBA1 hoặc gen HBA2) và đột biến điểm.

## **1.3 Bệnh Beta thalassemia**

### **1.3.1 Khái niệm**

Bệnh  $\beta$  thalassemia xảy ra do đột biến điểm trên các locus tạo chuỗi  $\beta$  làm giảm hoặc mất chức năng của gen mã hóa cho việc tổng hợp  $\beta$  globin, dẫn đến giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi  $\beta$  globin [12].

Tại Việt Nam, bệnh thalassemia beta là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng và là loại thiếu máu tán huyết phổ biến nhất. Ở đây, việc điều trị và các cơ sở vật chất chủ yếu được cung cấp tại các bệnh viện lớn. Có 96,2 triệu người sinh sống tại Việt Nam, và 13,8% trong số họ là người mang gen thalassemia. Tổng cộng có 54 dân tộc thiểu số ở Việt Nam, tập trung ở

miền Bắc và miền Trung, với tỷ lệ người mang gen dao động từ 1,5% đến 25% [17].

### **1.3.2 Cơ sở phân tử**

Vùng gen HBB quy định tổng hợp chuỗi beta globin nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11 (11p15.5) dài 1600bp, gồm 3 exon và 2 intron [6]. Khi có đột biến gen HBB sẽ gây giảm hoặc không sản xuất chuỗi  $\beta$  globin của hemoglobin, gây nên bệnh  $\beta$ -thalassemia. Đột biến có thể là những thay đổi ở một base đơn thuần, có thể là mất một hay nhiều nucleotid, có thể là đảo đoạn hay tái sắp xếp chuỗi DNA do đó ảnh hưởng lên một trong nhiều giai đoạn sản sinh chuỗi globin. Những mất đoạn lớn trong cụm gen HBB có thể làm mất hay chuyển một hoặc nhiều gen, làm tổn hại đến sự điều hòa của các gen còn lại trong cụm. Các dạng đột biến còn được thể hiện ở mức độ bất hoạt gen tổn thương, tăng hoạt động của các gen khác trong cụm xung quanh, kết quả là làm thay đổi tỉ lệ tổng hợp các chuỗi globin

Ngày nay có hơn 300 đột biến đã được tìm thấy trên gen HBB gồm 2 nhóm: nhóm làm mất hoàn toàn chức năng của gen HBB dẫn đến không sản xuất được chuỗi  $\beta$  globin và nhóm làm giảm sản xuất chuỗi  $\beta$  globin. Trong số đó có khoảng 250 là đột biến điểm, còn lại là đứt đoạn ngắn và một số loại 17 hiếm gặp khác; có khoảng 20 đột biến hay gặp chiếm 80% các đột biến trên gen HBB khắp thế giới.

### **1.3.3 Quy luật di truyền**

Bệnh di truyền theo quy luật alen lặn trên nhiễm sắc thể thường.

Cơ chế di truyền: bệnh có thể do gen bệnh truyền từ bố, mẹ cho con hoặc do đột biến mới phát sinh qua quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ đi vào thể hệ con. Locus gen HBB nằm trên nhiễm sắc thể số 11. Con sẽ nhận 1 NST 11 mang 1 HBB từ mẹ và nhận 1 NST 11 mang 1 HBB từ bố, do đó nguy cơ mắc bệnh  $\beta$ -thalassemia ở con tùy thuộc vào số gen bị đột biến con nhận được từ bố mẹ.

Nếu người mang một trong hai gen HBB bị đột biến không hoạt động, một gen còn hoạt động vẫn sản xuất một lượng nhỏ  $\beta$  globin thì gọi là người mang gen bệnh, có kiểu gen dị hợp tử và có kiểu hình là bệnh beta thalassemia thể nhẹ.

Nếu cả hai gen đều bị đột biến mất chức năng hoàn toàn, không sản xuất được  $\beta$  globin thì người bệnh có kiểu gen đồng hợp tử và biểu hiện kiểu hình là bệnh beta thalassemia thể nặng hoặc thể trung gian. Những người này nhận một nhiễm sắc thể 11 mang gen bệnh từ bố và một nhiễm sắc thể 11 mang gen bệnh từ mẹ. Như vậy cả bố và mẹ có thể là người bị bệnh hoặc là người mang gen bệnh. Những trường hợp đột biến 2 gen HBB ở những locus khác nhau nhưng loại đột biến đó cùng dẫn đến không sản xuất được  $\beta$  globin thì kiểu gen là dị hợp tử kép nhưng biểu hiện kiểu hình của người mang đột biến đồng hợp tử.

#### Các loại đột biến thường gặp

STT	Loại đột biến	Kiểu đột biến	Thể bệnh Thalasemia
1	-28	A > G	$\beta^+$
2	codon 17	A > T	$\beta^\circ$
3	IVS 1-5	G > C	$\beta^+$
4	codon 41/42	-TTCT	$\beta^\circ$
5	codon 71/72	+ A	$\beta^\circ$
6	IVS 2-654	C > T	$\beta^+$
7	codon 26	GAG > AAG	$\beta^+$
8	IVS 1-1	G > T	$\beta^+$

### 1.4 Cơ chế bệnh sinh

Trong hội chứng Thalassemia, có sự thiếu hụt ở các mức độ khác nhau của một loại chuỗi polypeptid trong thành phần globin, dẫn đến dư thừa tương đối loại chuỗi còn lại, gây ra hậu quả là hai quá trình sau [8]:

- Giảm tổng hợp Hb do thiếu phần globin.
- Mất cân bằng giữa các chuỗi globin.

#### \* Giảm tổng hợp Hb

- Chuỗi  $\alpha$ -globin kết hợp với các chuỗi giống  $\beta$ -globin theo lực hút tĩnh điện: chuỗi  $\alpha$ -globin có điện tích (+), chuỗi nhóm  $\beta$ -globin có điện tích (-), điện tích chuỗi  $\beta$  mạnh hơn các chuỗi  $\delta$ ,  $\gamma$ .

- Bệnh alpha thalassemia: giảm tổng hợp chuỗi  $\alpha$ -globin nên giảm kết nối giữa chuỗi  $\alpha$  với các chuỗi  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ . Hậu quả là giảm HbA, HbF, HbA2.

- Bệnh  $\beta$ -thalassemia: giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin nên tăng kết nối giữa chuỗi  $\alpha$  với các chuỗi  $\gamma$ ,  $\delta$ . Hậu quả là giảm HbA, tăng HbF, tăng HbA2.

#### \* Do mất cân bằng giữa các chuỗi globin

Hiện tượng này là hậu quả thứ hai của việc thiếu hụt một loại chuỗi polypeptid nào đó, gây ra dư thừa tương đối loại chuỗi còn lại. Trong  $\beta$  thalassemia, do thiếu hụt chuỗi  $\beta$  gây ra dư thừa chuỗi  $\alpha$ . Trong  $\alpha$  thalassemia, do thiếu hụt chuỗi  $\alpha$ , gây ra dư thừa các chuỗi  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ . Do tính chất lý hoá của các chuỗi họ  $\alpha$  và họ  $\beta$  khác nhau, nên những rối loạn do các chuỗi dư thừa gây ra cũng khác nhau.

Các chuỗi  $\alpha$  dư thừa tạo thành các hạt tủa xuống màng hồng cầu và nguyên sinh chất của các hồng cầu trưởng thành và hồng cầu non trong tuỷ, làm màng hồng cầu mất độ mềm dẻo, khó vượt qua các “màng lọc” ở lách. Mặt khác, các hạt tủa này làm màng hồng cầu tăng diện tích tiếp xúc, dễ bị oxy hoá, và bị phá huỷ. Và làm thay đổi tính thấm màng hồng cầu, gây mất kali ở bên trong tế bào ra huyết tương. Tất cả những thay đổi trên làm hồng cầu bị vỡ sớm, gây nên hiện tượng tan máu. Trong tuỷ xương, các hạt tủa gắn lên màng nguyên sinh

chất của các hồng cầu non, làm cho các hồng cầu này chết trước khi trưởng thành, gọi là hiện tượng sinh hồng cầu không hiệu quả. Điều này dẫn đến làm tăng sinh hồng cầu non trong tuỷ, gây nên biến dạng xương, tăng hấp thu sắt gây nhiễm sắt cho cơ thể. Gặp phổ biến ở những bệnh nhi mắc  $\beta$  thalassemia thể nặng.

### **1.5 Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh Thalassemia**

#### **\* Mục đích**

Mục đích của sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia là nhằm chẩn đoán được kiểu gen của thai ở tuần thai sớm nhất có thể. Quy trình chẩn đoán trước sinh bao gồm các bước:

- 1) Sàng lọc sớm để phát hiện các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con mắc bệnh thalassemia,
- 2) Xác định đột biến gây bệnh của các cặp vợ chồng này,
- 3) Lấy được các chất liệu di truyền từ thai nhi một cách an toàn và nhanh nhất để chẩn đoán,
- 4) Xác định kiểu gen của thai bằng phân tích ADN thai dựa trên kiểu đột biến của bố và mẹ

#### **\* Đối tượng thực hiện**

- Sàng lọc cho tất cả phụ nữ chuẩn bị mang thai hoặc đang mang thai.
- Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia cho thai trong hai trường hợp:
  - + Gia đình có người bị thalassemia: vợ, chồng, hoặc có con đã được xác định mang gen bệnh thalassemia.
  - + Cặp vợ chồng có nguy cơ cao sinh con mắc bệnh thalassemia sau sàng lọc.

### **1.6 Phương pháp chọc ối**

Phương pháp chọc ối (hay chọc hút nước ối) là phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay trên thế giới bởi tính chất đơn giản về kỹ thuật cũng như tỉ lệ tai biến thấp. Nó được coi là phương pháp chính để lấy bệnh phẩm thai nhi. Chọc ối nhằm mục đích vừa là để lấy các tế bào của thai nhi có trong nước ối

để phân tích các vấn đề liên quan đến di truyền như các bất thường về nhiễm sắc thể, các bất thường về gen, vừa là để phân tích, kiểm tra sự có mặt của một số các yếu tố được em bé bài tiết vào nước ối, nhất là trong trường hợp nhiễm một số loại Virus như Rubella, CMV,....

Thủ thuật chọc ối được thực hiện bằng cách cho một kim dài qua thành bụng và thành tử cung để vào buồng ối. Số tế bào thai trong nước ối tăng dần theo tuổi thai nhưng khả năng sống sót của tế bào qua nuôi cấy thì ngược lại giảm dần theo tuổi thai. Do đó, thời điểm của thủ thuật phải được chọn lựa sao cho có được một số lượng phù hợp tế bào thai có khả năng sống sót cao với một số lượng nước ối bị lấy đi vừa phải và không làm ảnh hưởng đến sự phát triển của thai kỳ. Thủ thuật được tiến hành dưới hướng dẫn của siêu âm.

Tuổi thai tốt nhất để thực hiện thủ thuật này là 16 đến 18 tuần vì lúc này khả năng lấy nước ối thành công cao nhất, số tế bào thai trong nước ối có thể đạt 100.000/ml với khả năng >10 tế bào/ml sống sót được qua nuôi cấy, tỉ lệ biến chứng cho cả mẹ và thai thấp nhất.

Tai biến của phương pháp là chấn thương cho mẹ (nhiễm trùng, chảy máu, phản ứng tự miễn trong bất đồng miễn dịch) hay tai biến cho thai (sảy thai, biến dạng chi do thay đổi lượng nước ối hay viêm nhiễm buồng ối).

**\* Xét nghiệm di truyền học phát hiện đột biến gen thalassemia**

Xét nghiệm di truyền có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán đột biến gây bệnh Thalassemia là một trong những bệnh đầu tiên được phân tích kỹ lưỡng ở mức độ phân tử và là mô hình để phát triển các kỹ thuật phân tích đột biến gen. Phần lớn các kỹ thuật chẩn đoán đều dựa trên PCR và sử dụng các cặp mồi hoặc mẫu dò đặc hiệu cho từng vùng/ đột biến điểm đã được xác định. Các đột biến khác như đột biến hiếm hoặc đột biến mới có thể được phát hiện bằng giải trình tự gen trực tiếp. Ngày nay có nhiều kỹ thuật xét nghiệm như ARMS-PCR, Gap-PCR, realtime-PCR, MLPA, microarray và giải trình tự gen

trực tiếp. Ngoài ra còn một số kit test nhanh giúp sàng lọc ban đầu các đột biến ở bệnh thalassemia. Có nhiều phương pháp xét nghiệm.

#### **\* Phương pháp lai ADN**

Đây là kỹ thuật phối hợp multiplex-PCR và lai ADN để phát hiện cùng một lúc nhiều đột biến khác nhau. Với multiplex-PCR, các gen đột biến được tách dòng và khuếch đại. Sau đó các sản phẩm PCR này sẽ được lai với mẫu dò đặc hiệu đã được gắn sẵn trên màng (Strip Assay-nylon membrane). Phản ứng lai ADN sau đó được phát hiện bằng các cơ chất tạo màu. Kết quả lai ADN sẽ được đối chiếu với thang chuẩn để xác định loại đột biến và tình trạng đồng/dị hợp tử ở các mẫu phân tích. Xét nghiệm này rất có ý nghĩa trong việc sàng lọc ban đầu đối với người mang gen hoặc thai nhi. Xét nghiệm xác định đột biến Thalassemia phát hiện đồng thời 21 đột biến  $\alpha$ - Thalassemia và 22 đột biến  $\beta$ -Thalassemia.

#### **\* Phương pháp GAP-PCR**

Phát hiện các mất đoạn lớn gây mất 1 gen hoặc 2 gen (5 đột biến: --SEA, --THAI, --FIL, - $\alpha$ 4.2, - $\alpha$ 3.7).

#### **\* Phương pháp chọc ối đang sử dụng**

Chọc ối là một thủ thuật xâm lấn trước sinh nhằm thu thập một lượng dịch ối qua thành bụng người mẹ dưới hướng dẫn của siêu âm để phân tích di truyền, sinh hóa hoặc tế bào học của thai nhi. Thủ thuật thường được chỉ định ở các thai phụ  $\geq 35$  tuổi, có kết quả sàng lọc trước sinh nguy cơ cao (double test, triple test), tiền sử sinh con dị tật bẩm sinh hoặc rối loạn nhiễm sắc thể, cha mẹ mang bệnh lý di truyền, hoặc khi siêu âm phát hiện bất thường cấu trúc thai.

Chống chỉ định tương đối bao gồm rối loạn đông máu và tình trạng bong rau.

Trước khi thực hiện, người bệnh được tư vấn đầy đủ về mục đích, lợi ích và nguy cơ của thủ thuật, đồng thời được khám và đánh giá tình trạng toàn thân.

Hồ sơ bệnh án, kết quả siêu âm và các xét nghiệm liên quan phải được kiểm tra đầy đủ.

Thủ thuật được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn tại phòng thủ thuật. Sau khi xác định lại thông tin người bệnh và sát khuẩn vùng chọc, bác sĩ sử dụng kim chuyên dụng xuyên qua thành bụng vào buồng ối dưới hướng dẫn trực tiếp của siêu âm nhằm tránh tổn thương thai và bánh rau. Khoảng 10 ml dịch ối được hút ra và chuyển đến phòng xét nghiệm để phân tích.

Sau thủ thuật, vị trí chọc được băng ép nhẹ và người bệnh được theo dõi tại phòng lưu trong 1–2 giờ để phát hiện sớm các biến chứng. Các dấu hiệu cần theo dõi bao gồm đau bụng tăng dần, ra máu âm đạo hoặc rỉ dịch ối.

Khi xuất hiện các triệu chứng bất thường, cần hội chẩn chuyên khoa sản để xử trí kịp thời.

### **1.7 Tư vấn di truyền**

Sau khi có kết quả sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia, hai vợ chồng người mang thai sẽ được tư vấn di truyền dựa trên kết quả phân tích đột biến gen của thai để lựa chọn quyết định giữ thai hay đình chỉ thai phù hợp với khoa học và hoàn cảnh gia đình.

Căn cứ trên kết quả phân tích gen đột biến của thai nhi sẽ có một trong ba tình huống sau xảy ra:

- Thai nhi mang các đột biến cho thấy sẽ biểu hiện thành bệnh thalassemia thể nặng. Có hai trường hợp.

+ Nếu thai mang kiểu gen bệnh alpha thalassemia thể nặng thì thai sẽ phù và chết trong tử cung hoặc sau sinh, nên tư vấn ngừng thai sớm trước khi diễn biến thêm phù rau thai và tiền sản giật.

+ Nếu thai mang kiểu gen bệnh beta thalassemia thể nặng thì khi sinh ra trẻ vẫn bình thường và sẽ có biểu hiện bệnh sớm trong năm đầu đời, gia đình nên đưa trẻ đi khám và điều trị theo chuyên khoa Huyết học sớm để giảm những

biến húng của bệnh cho trẻ. Có thể ngừng thai nghén nếu chẩn đoán trước sinh được từ tuổi thai còn nhỏ.

- Thai nhi mang gen bệnh thalassemia biểu hiện lâm sàng là thể trung bình hoặc nhẹ, hoặc thể ẩn: tư vấn tiếp tục theo dõi thai, cho con đi khám chuyên khoa huyết học định kỳ.

- Thai nhi không mang gen bệnh thalassemia: tư vấn lưu trữ máu cuống rốn ngay sau sinh để có thể dùng tế bào máu cuống rốn điều trị ghép tủy cho người thân bị bệnh thalassemia nếu phù hợp

### **1.8 Một số nghiên cứu trong nước và quốc tế**

Một nghiên cứu tại Ai Cập (2012), 24 phụ nữ (33,8%) được phát hiện có thai nhi bị ảnh hưởng; 100% trong số những phụ nữ này đã chọn chấm dứt thai kỳ. 48 phụ nữ (66,2%) có thai nhi bình thường hoặc mang gen bệnh  $\beta$ -thalassemia đã yêu cầu xét nghiệm kháng nguyên bạch cầu người (HLA) của mẫu mô thai để xác định xem thai nhi có phù hợp với kháng nguyên bạch cầu người của anh chị em ruột mắc bệnh thalassemia hay không [5].

Một nghiên cứu tại Trung Quốc (2017) Tại đây, 211 thai nhi được xác nhận mắc  $\alpha$ -thalassemia, bao gồm 41 trường hợp (19,43%) dương tính với hội chứng phù thai Bart và 15 trường hợp (7,11%) mắc bệnh Hb H. Có 103 trường hợp (48,81%) dị hợp tử.  $\beta$ -thalassemia được xác nhận ở 68 thai nhi, bao gồm 23 trường hợp (33,82%) mắc thalassemia nặng và 27 trường hợp (39,71%) dị hợp tử. Thêm 12 trường hợp được xác nhận mắc cả  $\alpha$  và  $\beta$ -thalassemia, bao gồm ba trường hợp  $\beta$ -thalassemia nặng. Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia dựa trên xét nghiệm DNA được chứng minh là có độ tin cậy cao [14].

Một nghiên cứu năm 2024 Trong một nhóm gồm 1.093 người tham gia, đã xác định được 130 người mang gen thalassemia, với tỷ lệ phát hiện chung là 11,89% (130/1.093). Trong số này, 0,91% (10/1.093) có đột biến không thể phát hiện được bằng các kỹ thuật PCR truyền thống. Tỷ lệ người mang gen có

đột biến gen  $\alpha$ -,  $\beta$ - và  $\alpha$ -phức hợp  $\beta$ -thalassemia lần lượt là 7,68% (84/1.093), 3,93% (43/1.093) và 0,27% (3/1.093) [3].

Theo Đặng Thị Hồng Thiên (2019) có 83 trường hợp được chẩn đoán mang đột biến gen bệnh alpha thalassemia (61,94%), 41 trường hợp mang kiểu gen đồng hợp tử đột biến SEA gây phù thai, và 12 trường hợp mang kiểu gen gây bệnh  $\beta$ -thalassemia thể nặng và 28 trường hợp bình thường (chiếm 20,9%), 100% các thai phụ có hồng cầu nhỏ (MCV<80fl), nhược sắc (MCH<28pg) nhưng chỉ có 67,2% thai phụ có thiếu máu (Hb<110g/l). Chỉ số ferritin và sắt huyết thanh trong giới hạn bình thường ở 70,9% và 85,1% số thai phụ [2].

Theo Bùi Thị Thu Hương (2025) Tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia là 25,1%; cụ thể:  $\alpha$ -thalassemia chiếm 17,5%,  $\beta$ -thalassemia 5,6%, hemoglobin E 1,3% và  $\alpha$ - $\beta$  thalassemia kết hợp 0,7%. Phát hiện 7 kiểu hình và 11 kiểu gen đột biến. Kiểu gen phổ biến nhất là dị hợp tử  $\alpha$ -thalassemia kiểu --SEA/ $\alpha\alpha$  chiếm 11,8%; dị hợp tử  $\beta$ o kiểu  $\beta/\beta41/42$  chiếm 3,3% [1].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu là các thai phụ mang kiểu gene dị hợp Thalassemia.

- Hồ sơ bệnh án các thai phụ

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Gia đình có người bị thalassemia: vợ, chồng, hoặc có con đã được xác định mang gen bệnh thalassemia.

- Cặp vợ chồng có nguy cơ cao sinh con mắc bệnh thalassemia sau sàng lọc: cả hai vợ chồng có hồng cầu nhỏ hoặc nhược sắc.

- Tuổi thai từ 16 tuần 0 ngày

- Tiền sử sinh con phù thai

##### 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Thai phụ có chống chỉ định chọc ối như: thai phụ đang mắc các bệnh lý sản khoa khác, có nguy cơ sảy thai,...

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ

#### 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Khám Bệnh, Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 2

- Thời gian triển khai nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 6 năm 2026

#### 2.3 Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả

- Thiết kế cắt ngang

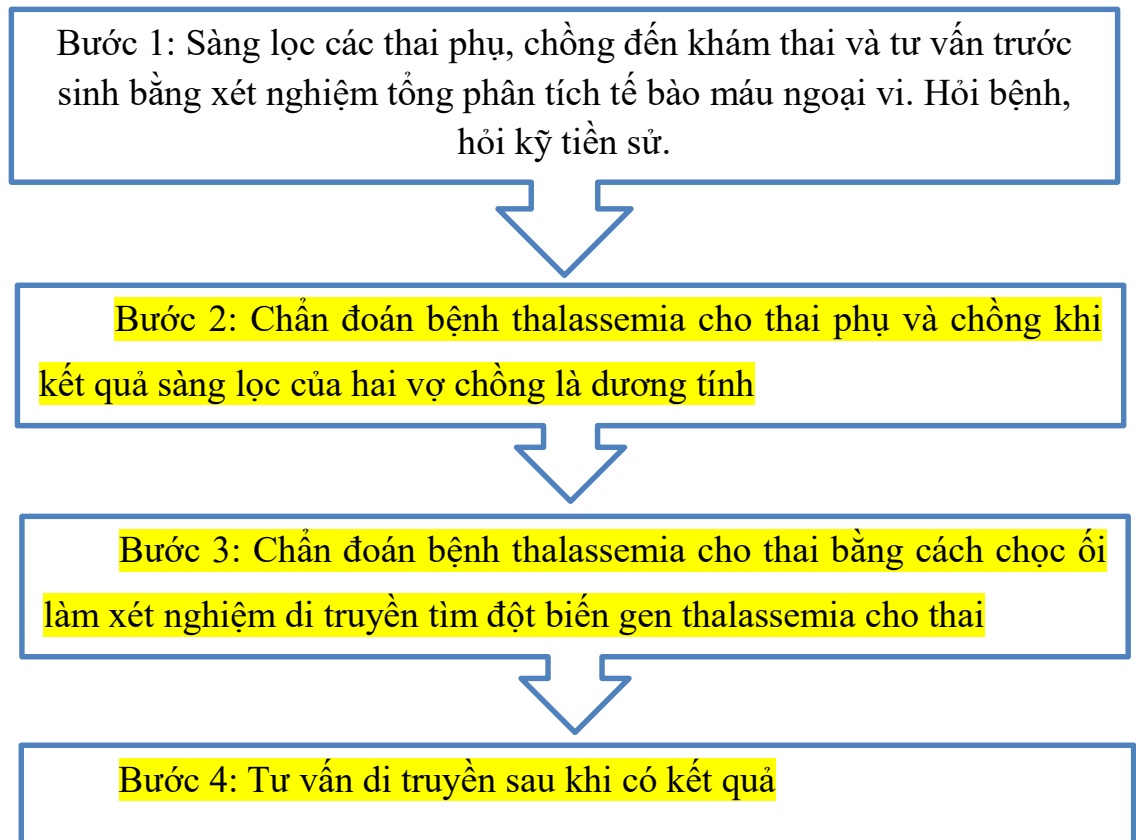
## 2.4 Cỡ mẫu

- Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn cỡ mẫu thuận tiện, cỡ mẫu ước 80 trường hợp

## 2.5 Cách chọn mẫu

Chọn bệnh nhân: Chọn toàn bộ số bệnh nhân đang được khám tại Phòng khám sản bệnh viện Sản Nhi 2 theo đúng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

### Quy trình thực hiện như sau



## 2.6 Phương pháp thu thập số liệu

### 2.6.1 Công cụ thu thập số liệu

- Bệnh án nghiên cứu được thiết kế theo mẫu thống nhất.
- Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân trong thời gian điều trị tại phòng khám.
- Huyết áp kế đồng hồ, ống nghe Nhật Bản.
- Bàn cân Trung Quốc có gắn thước đo chiều cao.
- Bơm tiêm, ống sinh hóa có chất chống đông Heparin.

- Máy xét nghiệm huyết học, sinh hóa và nước tiểu tại bệnh viện Sản Nhi
- Xét nghiệm gen được thực hiện tại phòng xét nghiệm Di truyền

### 2.6.2 Phương pháp thu thập số liệu

\* Thu thập thông bệnh nhân

- Số liệu được thu thập thông qua ghi chép thông tin từ hồ sơ bệnh án gốc, phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân theo mẫu bệnh án thống nhất.

- Mô tả lâm sàng khám phát hiện triệu chứng và dấu hiệu toàn thân, cơ năng, thực thể được thực hiện bởi các bác sĩ Sản khoa

- Xét nghiệm huyết học: Được thực hiện tại khoa Xét nghiệm Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 2

- Xét nghiệm sinh hoá: Được thực hiện tại khoa Xét nghiệm Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 2

- Xét nghiệm gen: tại phòng xét nghiệm Di truyền

### 2.7 Các biến số nghiên cứu

Tên biến	Định nghĩa	Phân loại	PP thu thập
Tuổi(chồng/vợ)	Dựa trên năm sinh của bệnh nhân khai thác được so với thời gian lấy số liệu. Chia nhóm + $\leq 20$ + 20-29 + 30-39 + 40-49 + $\geq 50$	Biến liên tục	Hồ sơ bệnh án Phỏng vấn trực tiếp

Tuổi thai	Tuổi thai được xác định dựa vào kinh cuối của bà mẹ hoặc siêu âm trong 3 tháng đầu	Biến liên tục	Hồ sơ
Tiền sử mang thai	Đã mang thai lần nào chưa	Biến nhị phân	Có/Không
Số lần mang thai	Số lần đã mang thai( tính cả những lần thai lưu, hoặc phá thai)	Biến liên tục	Hồ sơ
Lượng HB( mẹ)	Theo xét nghiệm	Biến liên tục/con số Không thiếu máu Thiếu máu nhẹ Thiếu máu vừa Thiếu máu nặng	Hồ sơ bệnh án
MCV( mẹ)	Theo xét nghiệm	Biến liên tục/con số	Hồ sơ bệnh án
MCH( mẹ)	Theo xét nghiệm	Biến liên tục/con số	Hồ sơ bệnh án
MCHC( mẹ)	Theo xét nghiệm	Biến liên tục/con số	Hồ sơ bệnh án
Điện di huyết sắc tố	Theo xét nghiệm	Biến liên tục/con số	Hồ sơ bệnh án

Kết quả chẩn đoán đột biến 1. Bố 2. Mẹ	Theo xét nghiệm	kiểu gen	Hồ sơ bệnh án
Kiểu gen đột biến của bố/ mẹ 1. Bố 2. Mẹ	Theo xét nghiệm	Kiểu gen	Hồ sơ bệnh án
Kết quả chọc ối	Theo xét nghiệm	Kiểu gen	Hồ sơ bệnh án

## 2.8. Các khái niệm, thước đo, tiêu chuẩn đánh giá

### \* Tiêu chuẩn thiếu máu [10]

- Không thiếu máu  $Hb \geq 11g/l$
- Thiếu máu nhẹ  $10,9 \geq Hb \geq 9g/l$
- Thiếu máu vừa  $8,9 \geq Hb \geq 7g/l$
- Thiếu máu nặng  $Hb \leq 7g/l$ .

\* **Thể tích trung bình hồng cầu (MCV):** lấy trị số tuyệt đối từ xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:

- Hồng cầu nhỏ:  $MCV < 80fl$
- Hồng cầu bình thường:  $MCV$  trong khoảng 80-100 fl
- Hồng cầu to:  $MCV > 100fl$

\* **Huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH):** lấy trị số tuyệt đối từ xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:

- Hồng cầu nhược sắc:  $MCH < 27pg$
- Hồng cầu đẳng sắc:  $MCH$  trong khoảng 27-32pg
- Hồng cầu ưu sắc:  $MCH > 32pg$

### \* Điện di huyết sắc tố:

- Bình thường:  $HbA: 96-98\%$ ;  $HbA2: 0.5-3.5\%$ ;  $HbF: < 1\%$

- Bất thường: xuất hiện các Hb khác như HbE, HbH, Hb Bart's, Hbb,...

**\* Xét nghiệm đột biến gen: kết quả đột biến ghi trên phiếu xét nghiệm.**

Khảo sát các đột biến gen  $\alpha$ -globin phổ biến: --SEA, --THAI, - $\alpha$ 3.7, - $\alpha$ 4.2, HbQs ( $\alpha$ 2 codon 125; T>C), HbCS ( $\alpha$ 2 codon 142; T>C)

Bệnh Beta Thalassemia: Hbb ( Khảo sát 337 đột biến)

**\* Kiểu gen:**

- Đồng hợp tử SEA
- Dị hợp tử SEA
- Dị hợp tử THAI
- Dị hợp tử  $\alpha$ 3.7
- Dị hợp tử  $\alpha$ 4.2
- Dị hợp tử Cs
- Dị hợp tử Qs
- Dị hợp tử kép: Phối hợp các kiểu gen dị hợp tử
- HBb

**\* Kiểu hình:**

- Thể nặng: Đột biến 4 gen (Đồng hợp tử SEA)
- Bệnh HbH: Đột biến 3 gen (Dị hợp tử SEA +  $\alpha$ 3.7 hoặc  $\alpha$ 4.2 hoặc Cs hoặc Qs)
- Thể nhẹ: Đột biến 2 gen (Dị hợp tử SEA, THAI)
- Thể ẩn: đột biến 1 gen (Dị hợp tử  $\alpha$ 3.7 hoặc  $\alpha$ 4.2)

## **2.9 Phương pháp xử lý số liệu**

- Số liệu được nhập trên phần mềm SPSS 26.0
- Các biến định tính được biểu thị bằng tỉ lệ %. Các biến định lượng được biểu thị bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.
- Mối liên quan giữa các biến được xác định dựa trên giá trị OR, 95% CI, p.

## **2.10 Đạo đức nghiên cứu**

- Đề tài được tiến hành nghiên cứu sau khi được sự đồng ý của hội đồng khoa học bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh 2
- Thực hiện khai thác thông tin trên hồ sơ bệnh án, không làm sai lạc bệnh án.
- Nghiên cứu này chỉ nhằm bảo vệ sức khỏe người bệnh không nhằm một mục đích nào khác.

## **2.11. Hạn chế của nghiên cứu, sai số và biện pháp khắc phục**

### ***Hạn chế của nghiên cứu***

- Do là những nghiên cứu ban đầu nên chưa thể tiến hành được một nghiên cứu chuyên sâu, các kết quả chưa đại diện được cho quần thể.

### ***Sai số và hạn chế sai số***

#### **\* Các sai số có thể gặp**

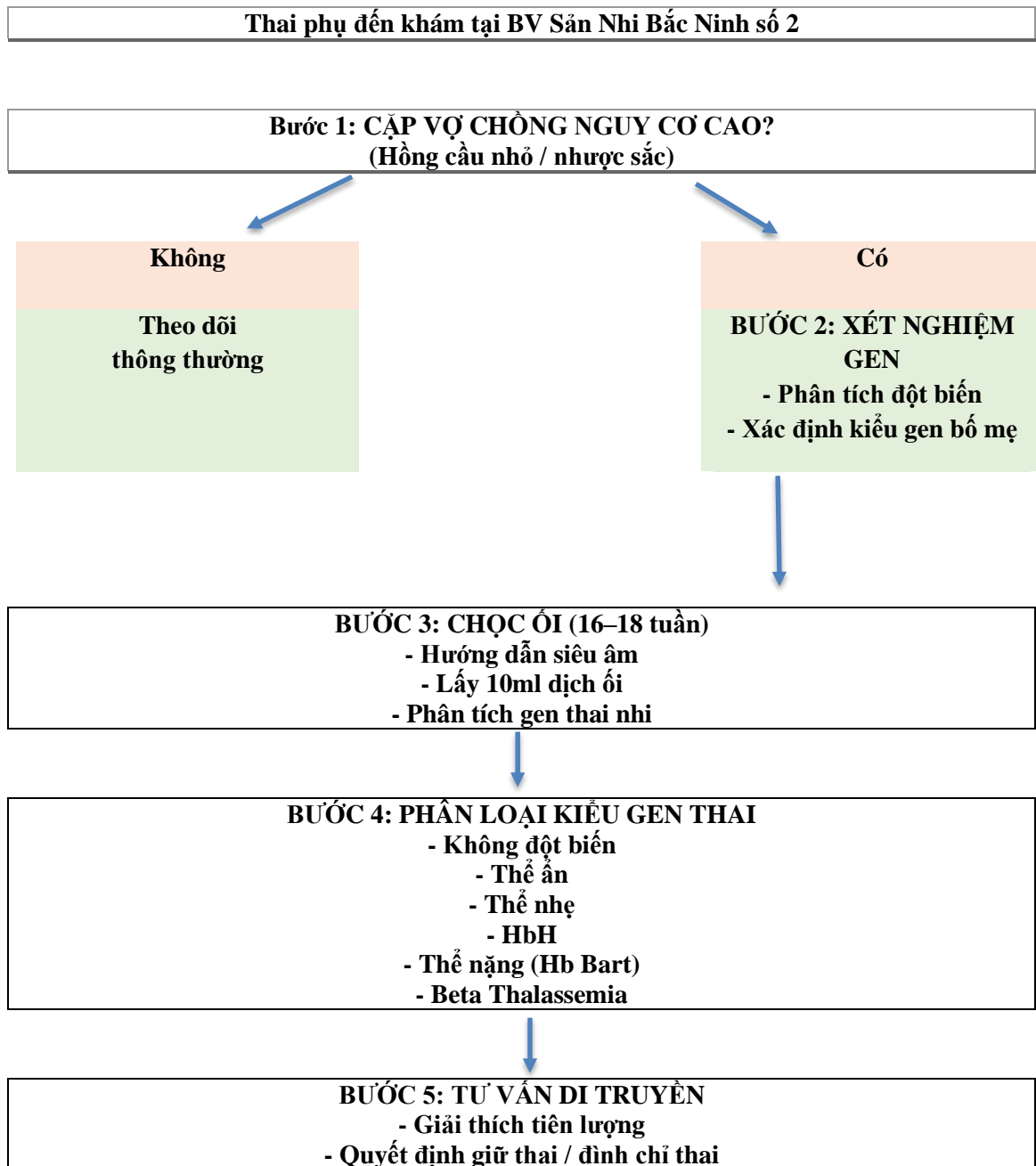
- Sai số nhớ lại: Do bệnh nhân nhớ không chính xác.
- Sai số thu thập thông tin: Có thể xảy ra trong quá trình phỏng vấn, ghi chép thông tin từ sổ khám bệnh hay hồ sơ bệnh án.
- Sai số khi nhập liệu: Khi nhập số liệu và xử lý được tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả.

#### **\* Cách khắc phục sai số**

Để hạn chế sai số trong quá trình thực hiện đề tài, chúng tôi tiến hành:

- Xây dựng bệnh án nghiên cứu chặt chẽ.
- Các biến số nghiên cứu do các bác sĩ đã được đào tạo và kiểm duyệt trước đó đánh giá.
- Làm sạch phiếu trước khi xử lý số liệu.
- Các công cụ thu thập số liệu được sử dụng một loại thống nhất.
- Nhập số liệu cẩn thận, chi tiết, tránh nhầm lẫn, kiểm tra đối chứng trước khi xử lý số liệu.

## Sơ đồ nghiên cứu



**Chương 3**  
**DỰ KIẾN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1 Đặc điểm chung**

**Bảng 3.1 Đặc điểm chung về tuổi**

Tuổi	Vợ		Chồng	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
≤ 20 tuổi				
20-29				
30-39				
40-49				
≥ 50 tuổi				

Nhận xét

**Bảng 3.2 Tiền sử sản khoa của thai phụ**

Tiền sử sản khoa		Số lượng	Tỷ lệ
Đã mang thai	Có		
	Không		
Số lần sinh	1 con		
	2 con		
	≥ 3 con		

Nhận xét

### 3.2 Đặc điểm lâm sàng

**Bảng 3.3 Tuổi thai**

<b>Tuổi thai</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
16 tuần		
17 tuần		
18 tuần		
19 tuần		
20 tuần		
Tổng		

Nhận xét

**Bảng 3.4 Xét nghiệm công thức máu của bà mẹ**

<b>Xét nghiệm máu</b>	<b>Trung bình</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Hb			
MCH			
MCV			
MCHC			

Nhận xét

**Bảng 3.5 Phân loại mức độ thiếu máu**

<b>Thiếu máu</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
Theo Hb		
Không thiếu máu		
Thiếu máu nhẹ		
Thiếu máu vừa		
Thiếu máu nặng		
Theo MCV		
Hồng cầu nhỏ		
Hồng cầu bình thường		
Hồng cầu to		
Theo MCH		
Hồng cầu nhược sắc		
Hồng cầu đẳng sắc		
Hồng cầu ưu sắc		

Nhận xét

**Bảng 3.6 Kết quả điện di**

<b>Điện di</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
Bình thường		
Bất thường		

**Nhận xét**

**Bảng 3.7 Kết quả siêu âm thai**

Siêu âm	Số lượng	Tỷ lệ
Bình thường		
Bất thường		

**Bảng 3.8 Kết quả phân tích gen của thai phụ**

		Số lượng	Tỷ lệ
<b>Thể nhẹ</b>	--SEA/aa		
	--THAI/aa		
<b>Thể nặng</b>	a <sup>3.7</sup> a/aa		
	a <sup>Cs</sup> a/aa		
	a <sup>Qs</sup> a/aa		
<b>HbH</b>	-- SEA/a <sup>3.7</sup>		
	a		
<b>Beta Thalassemia</b>	CD17		
	CD 41/42		
	CD 71/72		
	-28		
	IVS-I		

**Nhận xét**

**Bảng 3.9 Kết quả phân tích gen của chồng thai phụ**

		Số lượng	Tỷ lệ
<b>Thể nhẹ</b>	-- <sup>SEA</sup> /aa		
	-- <sup>THAI</sup> /aa		
<b>Thể ẩn</b>	a <sup>3.7</sup> a/aa		
	a <sup>Cs</sup> a/aa		
	a <sup>Qs</sup> a/aa		
<b>HbH</b>	-- SEA/a <sup>3.7</sup> a		
<b>Beta Thalassemia</b>	CD17		
	CD 41/42		
	CD 71/72		
	-28		
	IVS-I		

**Nhận xét:**

### 3.3 Kết quả chọc ối

**Bảng 3.10 Số lượng đột biến của thai nhi**

Số lượng đột biến	Số lượng	Tỷ lệ
Không đột biến		
Thể ẩn		
Thể nhẹ		
Thể HbH		
Thể phù thai Hb Bart's		
<b>Beta Thalassemia</b>		

**Nhận xét**

**Bản 3.11 Kiểu gen đột biến phát hiện được**

<b>Kiểu gen đột biến</b>		<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
Hb Bart's	-- <sup>SEA</sup> / -- SEA		
HbH	-- <sup>SEA</sup> / a <sup>Cs</sup> a		
	-- <sup>SEA</sup> / a <sup>37</sup> a		
	-- <sup>THAI</sup> / a <sup>37</sup> a		
Thể ẩn	a <sup>37</sup> a/aa		
	a <sup>Cs</sup> a/aa		
	a <sup>Qs</sup> a/aa		
Bình thường			
<b>Beta Thalassemia</b>	Bình thường		
	CD17		
	CD 41/42		
	CD 71/72		
	-28		
	IVS-I		

**Nhận xét**

**Bảng 3.12 Số lượng alen đột biến**

<b>Số lượng đột biến</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
<b>SAE</b>		
<b>THAI</b>		
a <sup>3.7</sup>		
a <sup>Cs</sup> a		
a <sup>Qs</sup>		
CD17		
CD 41/42		
CD 71/72		
-28		
IVS-I		

**Nhận xét****Bảng 3.13 Tai biến chọc ối**

<b>Kết quả</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
<b>Không tai biến</b>		
<b>Rỉ ối</b>		
<b>Chảy máu</b>		
<b>Nhiễm trùng</b>		
<b>Sảy thai</b>		

**Bảng 3.14 Kết quả thai nhi**

<b>Kết quả</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
<b>Đình chỉ thai nghén</b>		
<b>Tiếp tục theo dõi</b>		

**Chương IV**  
**BÀN LUẬN**  
**( Theo kết quả nghiên cứu)**

**KẾT LUẬN**  
**Theo kết quả nghiên cứu**

**KHUYẾN NGHỊ**  
**Theo kết quả nghiên cứu**

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hương Bùi Thị Thu và các cộng sự. (2025), "Tình trạng mang gen bệnh tan máu bẩm sinh ở phụ nữ mang thai người dân tộc thiểu số tại huyện phú bình tỉnh thái nguyên", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 547(3).
2. Đặng Thị Hồng Thiên, Lê Hoài Chương và Hoàng Thị Ngọc Lan (2019), "Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia tại bệnh viện Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương", *Tạp chí Phụ sản*. 17(1), tr. 36 - 41.
3. Yepei Du (2024), "Screening for thalassemia carriers among the Han population of childbearing age in Southwestern of China", *ORIGINAL RESEARCH article*. 15, tr. 1-9.
4. K. Q. Bach và các cộng sự. (2022), "Thalassemia in Viet Nam", *Hemoglobin*. 46(1), tr. 62-65.
5. A. El-Beshlawy và các cộng sự. (2012), "Prenatal diagnosis for thalassaemia in Egypt: what changed parents' attitude?", *Prenat Diagn*. 32(8), tr. 777-82.
6. T. H. Jaing và các cộng sự. (2021), "Molecular genetics of  $\beta$ -thalassemia: A narrative review", *Medicine (Baltimore)*. 100(45), tr. e27522.
7. J. S. Lee và các cộng sự. (2021), "Molecular basis and diagnosis of thalassemia", *Blood Res*. 56(S1), tr. S39-s43.
8. K. M. Musallam và các cộng sự. (2024), "Alpha-thalassemia: A practical overview", *Blood Rev*. 64, tr. 101165.
9. K. M. Musallam và các cộng sự. (2023), "Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps", *Am J Hematol*. 98(9), tr. 1436-1451.
10. C. C. Okia và các cộng sự. (2019), "Prevalence, Morphological Classification, And Factors Associated With Anemia Among Pregnant

Women Accessing Antenatal Clinic At Itojo Hospital, South Western Uganda", *J Blood Med.* 10, tr. 351-357.

11. N. Tesio và D. E. Bauer (2023), "Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia", *Hematol Oncol Clin North Am.* 37(2), tr. 273-299.
12. S. L. Thein (2013), "The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia", *Cold Spring Harb Perspect Med.* 3(5), tr. a011700.
13. Y. Tuo và các cộng sự. (2024), "Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021", *EClinicalMedicine.* 72, tr. 102619.
14. P. Zhao và các cộng sự. (2018), "Molecular prenatal diagnosis of alpha and beta thalassemia in pregnant Hakka women in southern China", *J Clin Lab Anal.* 32(3).
15. J. Zhuang và các cộng sự. (2019), "Molecular analysis of a large novel deletion causing  $\alpha$ (+)-thalassemia", *BMC Med Genet.* 20(1), tr. 74.
16. Samaneh Farashi và Cornelis L. Harteveld (2018), "Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia", *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 70, tr. 43-53.
17. Ekta Rao và các cộng sự. (2024), "Global distribution of  $\beta$ -thalassemia mutations: An update", *Gene.* 896, tr. 148022.

Phụ lục 1

## **BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

### **1. Hành chính**

Họ tên vợ:.....

Tuổi:

Họ tên chồng:.....

Tuổi:

### **2. Tiền sử sản khoa:**

2.1. Số lần mang thai

1. Chưa có

2. Đã có

2.2 Số con

1. 1 con

2. 2 con

3  $\geq$  3 con

### **3. Lâm sàng, cận lâm sàng**

**3.1 Tuổi thai:**.....tuần

#### **3.2 Xét nghiệm CTM mẹ**

Hb:.....g/l

MCV:.....fl

MCH:.....pg

MCHC:..... g/L

#### **3.3 Kết quả điện di huyết sắc tố của mẹ**

HbA1:

HbA2:

HbH:

Hb Bart:

HbF:

Kết luận:

1. Bình thường
2. Bất thường

### 3.4 Kết quả xét nghiệm gen của mẹ

Vợ	Chồng
1. --SEA/aa	1. --SEA/aa
2. --THAI/aa	2. --THAI/aa
3. a <sup>3.7</sup> a/aa	3. a <sup>3.7</sup> a/aa
4. a <sup>Cs</sup> a/aa	4. a <sup>Cs</sup> a/aa
5. a <sup>Qs</sup> a/aa	5. a <sup>Qs</sup> a/aa
6. -- SEA/a <sup>3.7</sup> a	6. -- SEA/a <sup>3.7</sup> a
7. -- <sup>THAI</sup> / a <sup>37</sup> a	7. -- <sup>THAI</sup> / a <sup>37</sup> a
8. -- SEA / a <sup>Cs</sup> a	8. -- SEA / a <sup>Cs</sup> a
9. -- SEA /-- SEA	9. -- SEA /-- SEA
10. CD17	10. CD17
11. CD 41/42	11. CD 41/42
12. CD 71/72	12. CD 71/72
13. -28	13. -28
14. IVS-I	14. IVS-I

### 3.5 Số lượng gen đột biến con

1. Không đột biến
2. Thể ảm
3. Thể nhẹ
4. Thể HbH
5. Thể nặng Hb Bart
6. Hbb

### 3.5 Gen đột biến con

1. --SEA/aa
2. --THAI/aa

3.  $a^{3.7} a/aa$
4.  $a^{Cs}a/aa$
5.  $a^{Qs}a/aa$
6. -- SEA/ $a^{3.7} a$
7. --<sup>THAI</sup>/ $a^{37}a$
8. --<sup>SEA</sup> /  $a^{Cs}a$
9. --<sup>SEA</sup> /--<sup>SEA</sup>
10. CD17
11. CD 41/42
12. CD 71/72
13. -28
14. IVS-I

### **3.6 Tai biến chọn ối**

1. Có
2. Không

### **3.7 Kết quả thai nhi**

1. Đình chỉ thai nghén
2. Tiếp tục theo dõi

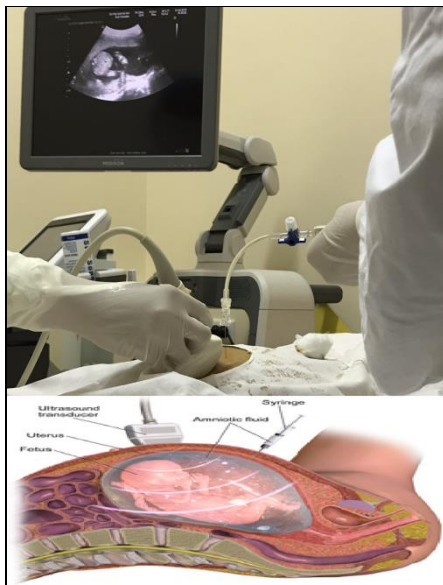
Phụ lục 2:

## QUY TRÌNH LẤY MẪU ỒI (CHỌC ỒI)

(*Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh số 2*)

### I. ĐẠI CƯƠNG

Lấy mẫu ối là một xét nghiệm trước sinh, trong đó một lượng nước ối được rút từ buồng ối qua thành bụng bởi 1 kim rất nhỏ, dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Dịch ối này sẽ được dùng để phân tích về di truyền cho thai nhi.



### II. CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

#### 1. Chỉ định

- Mẹ lớn tuổi >35 tuổi.
- Các xét nghiệm triple test và double test nguy cơ cao.
- Cha mẹ mang một số rối loạn di truyền.
- Tiền sử sinh con bị một số dị tật bẩm sinh do di truyền.
- Tiền sử sinh con rối loạn nhiễm sắc thể.
- Siêu âm phát hiện một số dị tật: nứt môi, hở hàm ếch, dị tật tim, giãn đài bể thận...

#### 2. Chống chỉ định

- Rối loạn đông máu.
- Bong rau.

### **III. CHUẨN BỊ**

#### **1. Người thực hiện**

- 01 Bác sỹ chuyên khoa.
- 02 Điều dưỡng (y tá).

#### **2. Phương tiện**

- Máy siêu âm với các đầu dò chuyên dụng.
- Giấy in, máy in ảnh, hệ thống lưu trữ hình ảnh.
- Túi nylon vô trùng bọc đầu dò siêu âm.

#### **3. Thuốc**

- Dung dịch sát khuẩn da (cồn povidine 10%).

#### **4. Vật tư y tế thông thường**

- Bơm tiêm 5ml.
- Dây nối có khóa 3 chạc.
- Găng tay, áo, mũ, khẩu trang phẫu thuật.
- Bộ dụng cụ can thiệp vô trùng: kẹp, cốc kim loại, khay quả đậu, xe đẩy có mặt bàn đựng dụng cụ.
- Băng, băng dính phẫu thuật.
- Hộp thuốc và dụng cụ cấp cứu tai biến .

#### **5. Vật tư y tế đặc biệt**

- Kim chọc hút chuyên dụng (BBrawn G27).

#### **6. Người bệnh**

- Người bệnh được giải thích kỹ về thủ thuật để phối hợp với thầy thuốc.
- Người bệnh được khám tiền mê trước khi thực hiện thủ thuật
- Hướng dẫn đi tiểu không để bàng quang căng
- Cho người bệnh nằm, sát trùng da, sau đó phủ khăn phủ vô khuẩn có lỗ.

#### **7. Phiếu xét nghiệm**

- Hồ sơ bệnh án điều trị nội trú

- Có biên bản hội chẩn chỉ định thực hiện thủ thuật đã được thông qua
- Kết quả siêu âm, Phim ảnh chụp X quang, CLVT, CHT (nếu có).

#### **IV. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH**

- Giải thích cho người bệnh.
- Xem xét chỉ định, chống chỉ định.
- Tiến hành trong phòng thủ thuật: 3 lần kiểm tra thông tin người bệnh: đôi khớp bệnh nhân nằm trên giường với hồ sơ bệnh án và thông tin trên ống lấy mẫu.
- Thủ thuật viên rửa tay, đeo khẩu trang, đeo găng, áo phẫu thuật vô khuẩn.
- Y tá (điều dưỡng) sát khuẩn rộng vị trí chọc kim.
- Bác sĩ xuyên kim vào buồng ối dưới hướng dẫn của siêu âm.
- Y tá (điều dưỡng) nối dây nối có khóa 3 chạc với đốc kim rồi dùng bơm tiêm rút ra khoảng 10ml dịch ối. Mẫu dịch này được bảo quản và chuyển đến phòng xét nghiệm sinh hóa, tế bào.
- Kết thúc thủ thuật, băng ép nhẹ vùng chọc.
- Người bệnh được theo dõi tại phòng lưu 1 - 2 giờ.

#### **V. TAI BIẾN VÀ XỬ TRÍ**

- Đau bất thường ở vùng bụng dưới.
- Thấy chảy máu ở âm đạo.
- Thấy chảy dịch ở âm đạo.

Cần hội chẩn chuyên khoa phụ sản ngay khi có một trong những biểu hiện trên để có kế hoạch xử trí kịp thời.

