

NGHIÊN CỨU TẦN SUẤT VÀ CÁC KIỂU ĐỘT BIẾN GENE BỆNH THALASSEMIA Ở HAI HUYỆN NAM ĐÔNG VÀ A LƯỚI TỈNH THỪA THIÊN HUẾ

Lê Ngọc Phúc¹, Nguyễn Duy Thăng¹, Phan Thị Thủy Hoa¹, Ngô Tú Cường¹, Hoàng Thị Thanh Trang¹, Trần Ngọc Vũ¹, Phan Hoàng Duy¹, Lê Phước Quang¹

TÓM TẮT

Thalassemia là bệnh rối loạn hemoglobin do sự khiếm khuyết tổng hợp chuỗi globin. Đây là một trong những bệnh lý di truyền đơn gene phổ biến nhất trên thế giới.

Mục tiêu: Xác định tần suất và các kiểu đột biến gene của bệnh thalassemia.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Tần số gene HbE là 0.0532. Tần số gene β -thalassemia là 0.0086. Tần số gene HbCs là 0.0041. Tỷ lệ β -thalassemia (96,3%) cao hơn rất nhiều so với α -thalassemia (3,7%).

Chỉ có 1 loại alen đột biến α -thalassemia được phát hiện là $\alpha^{CS\alpha}$

Có 5 loại alen đột biến β -thalassemia được tìm thấy là codon 26 GAG>AAG, codon 17 AAG>TAG, codon 41/42-TCTT, Codon 14/15 (+G), IVS1-1(G>T) trong đó codon 26 GAG>AAG chiếm tỷ lệ cao nhất 85,7%, xếp thứ hai là codon 17 AAG>TAG chiếm tỷ lệ 9,0%.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu trên địa bàn hai huyện A Lưới và Nam Đông cho thấy tỷ lệ β -thalassemia là rất cao (đặc biệt là HbE).

Từ khóa: Thalassemia, alen đột biến.

ABSTRACT

STUDY OF PREQUENCY AND GENE MUTATIONS OF THALASSEMIA IN THE NAM DONG AND A LUOI DISTRICTS, THUA THIEN HUE

Le Ngoc Phuc¹, Nguyen Duy Thang¹, Phan Thi Thuy Hoa¹, Ngo Tu Cuong¹, Hoang Thi Thanh Trang¹, Tran Ngoc Vu¹, Phan Hoang Duy¹, Le Phuoc Quang¹

Thalassemia is a hemoglobin disorder caused by defective synthesis of the globin chain. This is one of the most popular inherited diseases in the world.

Objective: To determine prequency and gene mutations of thalassemia.

Method: Cross-sectional description.

Results: The β^E gene frequency is 0.0532 (0.0608 in the minority groups and 0.0014 in the Kinh group), the difference between the Kinh and the minority is significant. The α^{CS} gene frequency is 0.0041 and the β -thalassemia gene frequency is 0.0086.

1. TT Huyết học- Truyền máu, Bệnh viện TW Huế

Nghiên cứu này được sự hỗ trợ kinh phí của Sở Khoa học Công nghệ (mã số TTH 2012 - KC.08), UBND tỉnh Thừa Thiên Huế.

- Ngày nhận bài (received): 7/3/2014.; Ngày phản biện (revised): 17/7/2014

- Ngày đăng bài (Accepted): 20/6/2014

- Người phản biện: BSCK2 Nguyễn Thị Hồng Hạnh; TS Trần Thừa Nguyên

- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Thị Thủy Hoa

- Email: drhoavn@gmail.com; ĐT: 0905997687

Bệnh viện Trung ương Huế

The rate of β -thalassemia (96.3%) much higher compared with α -thalassemia (3.7%). Only one type of allele α -thalassemia mutations were found α^{CS} . There are 5 types of alleles β -thalassemia mutations are found codon 26 GAG>AAG, codon 17 AAG>TAG codon 41/42-TCTT, Codon 14/15+G, IVS1-1 (G>T). Besides, codon 26 GAG>AAG highest percentage of 85.7%, seconded by codon 17 AAG>TAG percentage of 9.0%.

Conclusion: The results of studies at A Luoi and Nam Dong shows the proportion of β -thalassemia is very high (especially HbE).

Key words: Thalassemia, allele mutations.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một trong những bệnh lý di truyền phổ biến nhất trên thế giới. Việt Nam thuộc vùng có nguy cơ cao mắc bệnh thalassemia và tần suất khác nhau ở các dân tộc. Trong khi tần suất người Kinh là 2-3%, thì tần suất này rất cao với các dân tộc ít người như: Mông (25%), Cotu (14%), Tày (11%), Pako (8.33%) [11]. Nguyên nhân của bệnh thalassemia là do đột biến gene α hoặc/và β -globin làm giảm tổng hợp một hoặc nhiều các tiểu đơn vị globin để tạo hemoglobin bình thường.

Qua quá trình theo dõi và điều trị bệnh lý này tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân ở các dân tộc miền núi vào viện chiếm tỷ lệ cao và bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, hầu như không còn khả năng học tập hoặc lao động, trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội. Vì vậy, cần thiết phải đánh giá được tình hình bệnh lý này và tần suất người mang gene trong cộng đồng dân cư ở đây nhằm giảm thiểu tỷ lệ mắc bệnh, nâng cao chất lượng dân số.

Hiện nay đã có một nghiên cứu được tiến hành trên địa bàn huyện Nam Đông và A Luoi, tỉnh Thừa Thiên Huế. Tác giả đã sử dụng các kỹ thuật hóa sinh để phát hiện những bất thường của hemoglobin và chuỗi globin trên các đối tượng nghi ngờ mắc bệnh thalassemia. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ mới xác định loại bệnh mà vẫn chưa làm sáng tỏ một số vấn đề như: Tỷ lệ đột biến α -thalassemia, β -thalassemia là bao nhiêu, loại nào thường gặp hơn, cũng như chưa xác định chính xác các loại đột biến gây bệnh, tỷ lệ các loại alen đột biến. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: 1. Xác định tần suất gene bệnh thalassemia; 2. Xác định các kiểu đột biến gene của bệnh thalassemia.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

Người dân đang cư trú trên địa bàn hai huyện A Luoi và Nam Đông, tỉnh Thừa Thiên Huế. Loại trừ trẻ em < 2 tuổi và không đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi được cung cấp thông tin.

2.1.2. Cách chọn đối tượng nghiên cứu

Đề tài được triển khai trên địa bàn 2 huyện A Luoi và Nam Đông, tỉnh Thừa Thiên Huế. Chọn số mẫu của mỗi huyện và mỗi xã: Sử dụng phương pháp chọn mẫu phân tầng căn cứ vào dân số và số xã trên địa bàn hai huyện A Luoi và Nam Đông. Tại mỗi xã sử dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống.

Sau khi đã phân loại được bất thường theo hướng α -thalassemia và/hoặc β -thalassemia dựa vào kết quả điện di IEF, AUT-PAGE và sắc ký lỏng cao áp HPLC, chúng tôi đã chọn ra các mẫu bất thường để xác định đột biến gene bằng các kỹ thuật sinh học phân tử. Trong đó huyện A Luoi có 99 mẫu, huyện Nam Đông có 37 mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Kỹ thuật thực hiện: + GAP-PCR, MLPA-PCR: xác định tỷ lệ các đột biến gene của bệnh lý α -thalassemia.

+ ARMS-PCR: xác định tỷ lệ các đột biến gene của bệnh lý β -thalassemia.

+ Giải trình tự gene: phân tích các đột biến gene chưa được xác định bằng các phương pháp trên.

2.2.2. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS phiên bản 15.0

3. KẾT QUẢ

3.1. Phân bố về các kiểu bất thường gene

Bảng 3.1. Phân bố về các kiểu bất thường gene theo từng huyện

Bất thường theo phân tích gene		A Lưới	Nam Đông	Tổng cộng
β-thalassemia	β ^E /β ^E	2	1	3
	β/β ^E	77	32	109
	β ⁰ /β ^E	2		2
	β/β ⁰ hoặc β/β ⁺	15	2	17
α-thalassemia	α ^{CS} α/α ^{CS} α	3	1	4
	α ^{CS} α/αα		1	1
Tổng cộng		99	37	136
Tỷ lệ mẫu bất thường		99/715 (13,8%)	37/385 (9,6%)	136/1100 (12,4%)

3.2. Tần suất gene bệnh thalassemia

Bảng 3.2. Tần suất gene và tỷ lệ bệnh thalassemia

Thể bệnh thalassemia	Tỷ lệ			Tần suất (độ tin cậy 95%)		
	Kinh n = 179	Ít người n = 921	p	Kinh	Ít người	Chung
HbE (n = 114)	5 (2,8%)	109 (11,8%)	< 0,05	0,014	0,0608	0,0532
β-thalassemia (n = 17)	5 (2,8%)	14 (1,5%)	> 0,05	0,014	0,0076	0,0086
HbCs (n = 5)	0	5 (0,5%)	> 0,05	0	0,0049	0,0041

3.3. Alen đột biến α-thalassemia và β-thalassemia được phát hiện

Bảng 3.3: Tỷ lệ các loại đột biến α-thalassemia theo giới tính

Alen ĐB	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
--SEA	---	---	---	---	---	---
-α ^{3.7}	---	---	---	---	---	---
α ^{CS} α	2	100	3	100	5	100
-α ^{4.2}	---	---	---	---	---	---
--THAI	---	---	---	---	---	---
--DUTCH2	---	---	---	---	---	---
Khác	---	---	---	---	---	---
Tổng	2	100	3	100	5	100

Bảng 3.4: Tỷ lệ các loại đột biến β -thalassemia theo giới tính

Alen ĐB	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Cd 26 GAG>AAG	56	86,2	58	85,3	114	85,7
Cd 17 AAG>TAG	5	7,7	7	10,3	12	9,0
Cd 41/42 - TCTT	3	4,6	2	2,9	5	3,7
-28 A>G	---		---	---	---	
Cd 14/15 +G	1	1,5	0	---	1	0,8
IVS1-1(G>T)	---	---	1	1,5	1	0,8
IVS1-5(G>C)	---	---	---	---	---	
IVS2-654(C>T)	---	---	---	---	---	
Tổng	65	100	68	100	133	100

3.4. Sự phân bố các loại bệnh α -thalassemia và β -thalassemia

Bảng 3.5: Phân bố các loại bệnh α -thalassemia và β -thalassemia

Kiểu gene	n	%
α -thalassemia	5	3,7
α -thalassemia 1	4	3,0
α -thalassemia 2	1	0,7
β -thalassemia	131	96,3
β^E/β	109	80,1
β^{thal}/β	17	12,5
β^E/β^E	3	2,2
β^E/β^{thal}	2	1,5
Tổng	136	100

3.5. Tỷ lệ các kiểu gene thalassemia được phát hiện

Bảng 3.6: Số lượng và tỷ lệ các kiểu gene α -thalassemia

Kiểu gene	Loại đột biến		n	%
α -thalassemia 2	- α/α	- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	---	---
		- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	---	---
	$\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ $\alpha^{(832)}/\alpha\alpha$	1	20
α -thalassemia 1	--/ $\alpha\alpha$	-- $^{SEA}/\alpha\alpha$	---	---
		-- $^{THAI}/\alpha\alpha$	---	---
	$\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	4	80
Tổng			5	100

Bảng 3.7: Số lượng và tỷ lệ các kiểu gene β -thalassemia

Kiểu gene	Loại đột biến		n	%
$\beta^{\text{thal}}/\beta$	β^0/β	$\beta^{\text{cd}17}/\beta$	11	8,4
		$\beta^{\text{cd}41}/\beta$	5	3,7
		$\beta^{\text{cd}14}/\beta$	1	0,8
		$\beta^{\text{cd}95}/\beta$	---	---
	β^+/β	β^{-28}/β	---	---
		$\beta^{\text{ivs}2}/\beta$	---	---
β^E/β β^E/β^E		β^E/β	109	83,2
		β^E/β^E	3	2,3
$\beta^E/\beta^{\text{thal}}$		$\beta^E/\beta^{\text{cd}17}$	1	0,8
		$\beta^E/\beta^{\text{cd}41}$	---	---
		$\beta^E/\beta^{\text{cd}-28}$	1	0,8
		$\beta^E/\beta^{\text{ivs}1}$	---	---
Tổng			131	100

4. BÀN LUẬN

4.1. Tần suất gene

Bảng 3.1 và 3.2 cho thấy tỷ lệ HbE giữa dân tộc Kinh là 2,8% và dân tộc ít người là 11,8%. Tần số gene HbE là 0,0532 (trong đó 0,0608 ở nhóm dân tộc ít người và 0,0014 ở nhóm dân tộc Kinh). Sự khác biệt về tỷ lệ và tần suất gene HbE (β^E) giữa người Kinh và dân tộc ít người có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tần suất gene β^E ở nhóm người Kinh trong nghiên cứu của chúng tôi là tương tự với nhóm người Kinh của miền Nam Việt Nam. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Hoa Van Nguyen trên đối tượng phụ nữ mang thai (mà 86,8% người Kinh).

Tần suất gene β^E ở nhóm dân tộc ít người trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tần suất của dân tộc Dao; Tày; Nùng, nhưng thấp hơn các dân tộc S'Tieng, M'Nong, Raclay, Ede ở miền Nam.

Nói chung, tần suất gene β^E trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn quần thể Đông Nam Á. Chỉ có tần suất gene β^E ở nhóm dân tộc ít người trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn miền Bắc Thái Lan (0,0608 so với 0,048).

Về β -thalassemia, bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ β -thalassemia của dân tộc Kinh là 2,8% và dân tộc ít người là 1,5%, tần suất gene β -thalassemia (β^{thal}) là 0,0086 (trong đó 0,0076 ở nhóm dân tộc thiểu số và 0,014 ở nhóm dân tộc Kinh). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ β -thalassemia người Kinh và dân tộc ít người ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Hoa Van Nguyen cho thấy tần suất gene β -thalassemia là 0,0061 [15]. Có lẽ rằng tại tỉnh Thừa Thiên Huế người Kinh sống ở miền núi có β -thalassemia cao hơn người Kinh ở miền đồng bằng, nên tần suất của chúng tôi cao hơn tác giả trên.

Tỷ lệ HbCs dân tộc ít người trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.4) là 0,5% ($5/921 = 0,5\%$), chưa thấy trường hợp HbCs nào thuộc người Kinh, sự khác biệt về tỷ lệ HbCs người Kinh và dân tộc ít người không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tần số gene HbCs là 0,0041.

Tần suất gene α^{cs} ở dân tộc ít người trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn ở người Nùng nhưng thấp hơn người Tày và S'Tieng. Tần suất gene α^{cs} ở dân tộc Kinh thấp hơn ở dân tộc Kinh ở miền Nam và nguyên cứu của Hoa Van Nguyen. Sự khác biệt này có thể liên quan đến cỡ mẫu, cách chọn mẫu.

Bệnh viện Trung ương Huế

Tác giả Hoa Van Nguyen nghiên cứu với cỡ mẫu 410 phụ nữ mang thai trên 10 phường của thành phố Huế và 30 xã trong 152 xã của 8 huyện - tỉnh Thừa Thiên Huế, với 3 dân tộc là Kinh (86,8%), còn lại là Cơ-tu và Tà-ôi (13,2%) [16].

Ngoài trừ Karachi and Ahom, tần suất gene α^{CS} trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tần suất gene ở quần thể Đông Nam Á.

4.2. Về số lượng và tỷ lệ các alen đột biến α -thalassemia và β -thalassemia được phát hiện

Bảng 3.3 và 3.4 cho thấy α -thalassemia chỉ có 1 loại alen đột biến và β -thalassemia có 5 loại alen đột biến được phát hiện.

Bảng 3.3 cho thấy tỷ lệ α -thalassemia ở khu vực nghiên cứu là rất thấp, chỉ phát hiện 5 trường hợp đột biến α -thalassemia với sự xuất hiện của alen đột biến $\alpha^{CS\alpha}$. Đây là 1 trong số 4 loại alen phổ biến nhất ($--^{SEA}$, $\alpha^{CS\alpha}$, $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$) của α -thalassemia nói riêng và của thalassemia nói chung. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên không xuất hiện các loại alen đột biến còn lại.

Trong 5 loại alen đột biến β -thalassemia (bảng 3.6) được tìm thấy thì alen đột biến tại codon 26 GAG>AAG vừa tạo globin β^E variant (tạo HbE) vừa tạo kiểu hình β -thalassemia chiếm tỷ lệ cao nhất (85,7%). Đây là loại alen phổ biến nhất của β -thalassemia ở quần thể người Đông Nam Á.

Hai loại alen đột biến codon 17 AAG>TAG và codon 41/41- TCTT chiếm tỷ lệ lần lượt là 9,0% và 3,7%. Các loại alen đột biến còn lại chiếm tỷ lệ rất thấp hoặc không được tìm thấy.

Kết quả này khá phù hợp với các nghiên cứu của Filon năm 2000 (n=29), Hao năm 2001 (n=23) và Svasti năm 2002 (n=68) về đặc điểm phân tử bệnh nhân β -thalassemia của Việt Nam (không bao gồm Hb E) chỉ phát hiện được 4-8 loại alen đột biến β -thalassemia [7], [8], [11].

Đặc biệt, chúng tôi tìm thấy một alen đột biến được mô tả đầu tiên ở Việt Nam, đó là alen đột biến codon 14/15 (+G). Đột biến này chưa bao giờ được báo cáo ở miền Bắc và miền Nam Việt Nam. Năm 1988, Chan và cộng sự đã phát hiện một đột biến chuyển khung do thêm G vào giữa codon 14/15

của gene β -globin ở 2 bệnh nhân thiếu máu Cooley không có quan hệ họ hàng. Đột biến này được tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi và Thái Lan và cũng không phổ biến ở bệnh nhân β -thalassemia. Thêm 1 nucleotide (+G) vào giữa codon 14 và 15 của gene β -globin gây đột biến đổi khung và dẫn đến sự tổng hợp thiếu hụt gene và biểu hiện kiểu hình β^0 -thalassemia. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có gene đột biến này là một nam giới 45 tuổi dân tộc Kinh ở huyện A Lưới, genotype β^0/β với HbA2 4.6%.

4.3. Sự phân bố các loại bệnh α -thalassemia và β -thalassemia

Kết quả trình bày ở bảng 3.7 cho thấy có sự chênh lệch về tỷ lệ giữa 2 loại đột biến α -thalassemia (3,7%) và β -thalassemia (96,3%). Kết quả này khác với nghiên cứu của Dode năm 1987 thực hiện trên 42 người Việt Nam tại Pháp bị rối loạn Hb cho rằng tỷ lệ α -thalassemia bằng với tỷ lệ β -thalassemia [6]. Một nghiên cứu khác của Hurst năm 1983 tại Mỹ thực hiện trên 254 đối tượng vùng Đông Nam Á bị thiếu máu và bệnh Hb cho thấy tỷ lệ α -thalassemia và β -thalassemia lần lượt là 9,0% và 8,0% [9]. Sự khác biệt kết quả giữa nghiên cứu này so với công trình của Dode và Hurst có thể là do sự khác nhau về cỡ mẫu, khu vực và dân số chọn mẫu nghiên cứu.

Ngoài ra, với tỷ lệ 80,1% thì kiểu gene bệnh dị hợp tử huyết sắc tố HbE (β^E/β) chiếm tỷ lệ cao nhất. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Bạch Quốc Tuyên và cs khi nghiên cứu 415 bệnh nhân bị bệnh hemoglobin tại bệnh viện Bạch Mai và cho thấy bệnh hemoglobin khá phổ biến tại Việt Nam, phân bố khắp các địa phương ở trong cả nước. Trong đó, β -thalassemia chiếm tới 91,8% các trường hợp bệnh hemoglobin [3].

4.4. Tỷ lệ các kiểu gene thalassemia được phát hiện

+ Tỷ lệ các kiểu gene α -thalassemia

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu chỉ có 5 trường hợp α -thalassemia thuộc vào 2 kiểu gene bệnh α -thalassemia 1, và α -thalassemia 2. Các kiểu gene bệnh α -thalassemia 1 chiếm tỷ lệ 80% (bảng 3.6)

Theo nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan, các kiểu gene chiếm tỷ lệ cao trong nhóm α -thalassemia 2 là $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$. Tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên chúng tôi chỉ phát hiện 1 trường hợp kiểu gene bệnh α -thalassemia 2 là $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$, không phát hiện thấy các trường hợp còn lại.

Như vậy, theo nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan thì 4 kiểu gene $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha$ (nhóm α thalassemia 1), $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (nhóm α thalassemia 2) chiếm tỷ lệ lớn trong α -thalassemia. Điều này giúp phát triển các quy trình kỹ thuật phân tử, đặc biệt là kỹ thuật phức hợp multiplex để tìm đột biến gene một cách hiệu quả, giảm chi phí và thời gian xét nghiệm. Mặc dù đã có nhiều phương thức multiplex đã được phát triển để dò tìm các đột biến này như báo cáo của Chong năm 2000, Tan năm 2001 và phương pháp MLPA với Probemix P140 của MRC-Holland nhưng tất cả đều bị hạn chế trong việc phát hiện đột biến điểm $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ [5], [10], [12].

+ Tỷ lệ các kiểu gene β -thalassemia

Bảng 3.9 trình bày các kiểu gene β -thalassemia, trong đó kiểu gene dị hợp tử HbE (β^E/β) chiếm đến 83.2%. Nhóm dị hợp tử các loại alen β -thalassemia (β^{thal}/β) khác chiếm tỷ lệ 12.9%, trong đó chỉ xuất hiện kiểu gene dị hợp tử β^0/β với 3 loại đột biến

β^{cd17}/β (8,4%), β^{cd41}/β (3,7%) và β^{cd14}/β (0,8%).

Điều này cho thấy kiểu gene β -thalassemia ở khu vực nghiên cứu tập trung chủ yếu vào các loại đột biến β^E/β , β^{cd17}/β , β^{cd41}/β , β^E/β^E . Do đó, nếu phát triển các kỹ thuật multiplex PCR tập trung chẩn đoán các trường hợp trên HbE và các loại đột biến nêu trên thì có khả năng phát hiện được đột biến cho trên 90% β -thalassemia. Các nghiên cứu về kỹ thuật PCR trước đây cũng tập trung vào các loại alen đột biến này như Trương Đình Kiệt năm 2003 [2], Nguyễn Khắc Hân Hoan năm 2007 [1].

5. KẾT LUẬN

- Tần số gene HbE là 0,0532, tần số gene β -thalassemia là 0,0086 và tần số gene HbCs là 0,0041.

- Tỷ lệ đột biến gây β -thalassemia (96,3%) cao hơn nhiều so với đột biến gây α -thalassemia (3,7%).

Chỉ có 1 loại alen đột biến α -thalassemia được phát hiện là α^{CS} . Có 5 loại alen đột biến β -thalassemia được tìm thấy là codon 26 GAG>AAG, codon 17 AAG>TAG, codon 41/42-TCTT, Cd 14/15 (+G), IVS1-1(G>T) trong đó codon 26 GAG>AAG chiếm tỷ lệ cao nhất 85,7%, xếp thứ hai là codon 17 AAG>TAG chiếm tỷ lệ 9,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Khắc Hân Hoan, Quách Thị Hoàng Oanh, Phạm Việt Thanh & Trương Đình Kiệt (2008). “Chẩn đoán di truyền phân tử bệnh beta thalassemia tại Bệnh viện Từ Dũ”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 1 (phụ bản số 1), tr. 341-347.
2. Trương Đình Kiệt, Lê Thị Hào, Phạm Hùng Vân, Trần Văn Bé, Phùng Thị Dung, Lâm Thị Mỹ, và cs (2003), “Xác lập kỹ thuật ARMS phát hiện các kiểu đột biến trên gene beta globin gây bệnh beta thalassemia tại Việt Nam”. *Sở Khoa học Công nghệ TP HCM*, tr. 42-51.
3. Bạch Quốc Tuyên, Trần Thị Thái, Bạch Khánh Hòa (1984), “Một số nhận xét về bệnh di truyền gặp tại Bệnh viện Bạch Mai trong năm 1979”, *Một số công trình nghiên cứu khoa học huyết học và truyền máu, Nxb Y học 1984*, Hà Nội.
4. Vũ Thị Bích Vân (2001), *Nghiên cứu thực trạng mang gene bệnh β -thalassemia ở dân tộc Nùng và Mông tại xã Tân Long Đồng Hỷ Thái Nguyên*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y khoa Thái Nguyên, Thái Nguyên.
5. Chong S. S., Boehm C. D., Higgs D. R. & Cutting G. R. (2000), “Single tube multiplex PCR screen for common deletion determinants of alpha thalassemia”, *Blood*, 95(1), pp. 360-362.
6. Dode C., A. Berth, F. Bourdillon et al (1987), “Haemoglobin disorders among Southeast Asian refugees in France”, *Acta Haematology*, 78, pp. 135-136
7. Filon D., Oppenheim A., Rachmilewitz E.

- A., Kot R. & Truc D. B. (2000), "Molecular analysis of beta thalassemia in Vietnam", *Hemoglobin*, 24(2), pp. 99-104.
8. Hao L. T., Pissard S., Van P. H. et al (2001), "Molecular analysis of beta thalassemia in South Vietnam", *Hemoglobin*, 25(3), pp. 305-309.
9. Hurst D., et al (1983). "Anemia and hemoglobinopathies in Southeast Asian refugee children". *Journal of Pediatrics*, 102(5), pp. 692-697.
10. MRC-Holland (2011). "SALSA MLPA kit P140-B3 HBA", MRC-Holland Amsterdam, pp. 1-7.
11. Svasti M. L. S., Hieu T. M. et al (2002), "Molecular analysis of beta thalassemia in South Vietnam", *American Journal of Hematology*, 171(2), pp. 85-88.
12. Tan A. S. C., Quah T. C., Low P. S. & Chong S. S. (2001). "A rapid and reliable 7-deletion multiplex polymerase chain reaction assay for alpha thalassemia". *Blood*, 98(1), pp. 250-251.
13. Weatherall D. (2008). "Genetic variation and susceptibility to infection" the red cell and malaria". *Br J Haematol*, 141, pp. 276-286.
14. Weatherall D. J. (2011), "The change of haemoglobinopathies in resource-poor countries", *British Journal of Haematology*, pp. 1-9.
15. O'Riordan S., Tran Tinh Hien et al (2010), "Large scale screening for haemoglobin disorders in southern Vietnam: implications for avoidance and management", *British Journal of Haematology*, 150(3), pp. 359-364.
16. Nguyen H. V., Sanchaisuriya K., Nguyen D., et al. (2013), "Thalassemia and hemoglobinopathies in Thua Thien Hue province, central Vietnam", *Hemoglobin*, 37(4): 333-42.
17. Laig M., Pape M., Hundrieser J., et al. (1990), "The distribution of the Hb Constant Spring gene in Southeast Asian populations", *Hum. Genet.*, 84, pp. 188-190.