

MỘT SỐ NHẬN XÉT VỀ TÌNH HÌNH BỆNH THALASSEMIA Ở HAI HUYỆN MIỀN NÚI NAM ĐÔNG VÀ A LƯỚI, THỪA THIÊN HUẾ

Võ Thế Hiếu¹, Nguyễn Duy Thăng¹, Nguyễn Thị Hồng Hạnh¹, Phan Thị Thùy Hoa¹,
Trần Thị Phương Túy¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Tôn Nữ Trà Mai¹, Trần Duy Vinh¹

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: Nghiên cứu tỷ lệ mắc bệnh và mang gene bệnh thalassemia và một số đặc điểm huyết học của cộng đồng hai huyện miền núi Nam Đông và A Lưới.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trong 2 năm 2012- 2014 tại huyện Nam Đông và A Lưới, tỉnh Thừa Thiên Huế.

Kết quả: Tỷ lệ mắc bệnh thalassemia khá cao 12.4% (136 người mang gene bệnh thalassemia/1100 đối tượng nghiên cứu), bao gồm: HbE chiếm 10.4%, HbCs chiếm 0.5% và β -thalassemia dị hợp tử 1.7%. Tần số gene HbE là 0.0532. Tần số gene β -thalassemia là 0.0086. Tần số gene HbCs là 0.0041. Hồng cầu nhỏ nhược sắc là đặc trưng của người mang gene bệnh. Sức bền thẩm thấu hồng cầu tăng trong 95% trường hợp.

Kết luận: Tỷ lệ mắc bệnh thalassemia 12.4% với tần số gene β^E là 0.0532, tần số gene β^0 là 0.0086 và tần số gene α^{CS} là 0.0041. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm dân tộc Kinh và dân tộc ít người về HbE. Hồng cầu nhỏ nhược sắc và sức bền hồng cầu tăng là đặc trưng của bệnh.

Từ khóa: Thalassemia, tỷ lệ mắc, tần suất.

ABSTRACT

STUDY OF THALASSEMIA IN THE TWO MOUNTAINOUS DISTRICTS OF NAM DONG AND A LUOI, THUA THIEN HUE PROVINCE

Vo The Hieu¹, Nguyen Duy Thang¹, Nguyen Thi Hong Hanh¹, Phan Thi Thuy Hoa¹,
Tran Thi Phuong Tuy¹, Ton That Minh Tri¹, Ton Nu Tra Mai¹, Tran Duy Vinh¹

Background: Thalassemias are a group of hereditary blood disorders characterized by anomalies in the synthesis of the alpha and beta chains of hemoglobin resulting in variable phenotypes ranging from severe anemia to clinically asymptomatic individuals.

Objective: This study aimed to estimate frequency and to describe the clinical features, laboratory parameters with thalassemia at Nam Dong and A Luoi districts.

Study design: A cross- section descriptive study performing during two - year period 2012 - 2014

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): 21/3/2014

- Ngày đăng bài (Accepted): 20/6/2014

- Người phản biện: BSCK2 Nguyễn Văn Trán, TS Trần Thừa Nguyên

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

- Email drhoavn@gmail.com; ĐT: 0905997687

at Nam Dong and A Luoi districts, Thua Thien Hue province.

Results and conclusions: Prevalence of thalassemia 12.4% included 3 types of hemoglobinopathies: HbE, β -thalassemia and HbCs. Prevalence of HbE is 10.4%, prevalence of HbCs is 0.5%, prevalence of heterozygous β -thalassemia is 1.7% The forms of disease include homozygous HbE, heterozygous HbE, HbE/ β -thalassemia, heterozygous β -thalassemia, homozygous HbCs and heterozygous HbCs. Prevalence of hemoglobinopathies in the minority group is significantly higher than that in the Kinh group, 11.8% vs. 2.8% in HbE. 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.

Key words: Thalassemia, prevalence, frequency.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

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

Cũng như các nước trong khu vực Đông Nam Á, các thể bệnh thalassemia phân bố ở khắp các tỉnh và các dân tộc trong cả nước và đang gây ra nhiều khó khăn trong việc điều trị cũng như chăm sóc sức khỏe cộng đồng [3].

Tỷ lệ mang gene β -thalassemia rất cao ở dân tộc ít người và theo mức giảm dần từ Bắc - Trung - Nam, α -thalassemia có tỷ lệ cao theo thứ tự Trung - Nam - Bắc[6].

Ở hai huyện miền núi Nam Đông và A Lưới thuộc tỉnh Thừa Thiên Huế là nơi sinh sống chủ yếu của đồng bào dân tộc ít người và là nơi có nhiều điều kiện thuận lợi cho bệnh thalassemia lan rộng trong cộng đồng. Nhận thức được tầm quan trọng của căn bệnh phổ biến này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: - Nghiên cứu tình hình mắc bệnh và mang gene bệnh thalassemia tại hai huyện Nam Đông và A Lưới tỉnh Thừa Thiên Huế.

- Nghiên cứu một số đặc điểm về huyết học của các thể bệnh thalassemia gặp ở hai huyện Nam Đông và A Lưới.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Người dân đang cư trú ở 32 xã của hai huyện miền núi Nam Đông và A Lưới.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: - Thời gian: từ 7/2012 đến 8/2012.

- Địa điểm nghiên cứu: huyện Nam Đông và A Lưới tỉnh Thừa Thiên Huế

2.3. Phương pháp nghiên cứu: - Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: được tính theo công thức: $n = Z^2 \frac{pq}{\Delta^2}$

Trong đó: $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$; $p = 12\%$, $q = 1 - p$, $\Delta = 0.02$, $\alpha = 0.05 \Rightarrow n = 1100$ đối tượng.

- Cách lấy mẫu:

+ Lập danh sách các xã của hai huyện gồm 32 xã.

+ Lập danh sách các đối tượng nghiên cứu trên cơ sở chọn mẫu ngẫu nhiên.

- Các bước nghiên cứu:

+ Khám và phỏng vấn trực tiếp hoặc thông qua người thân các đối tượng được nghiên cứu.

+ Lấy mẫu máu làm xét nghiệm.

+ Phân tích số liệu theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 15.0.

+ Tần suất gene được tính theo định luật Hardy - Weinberg.

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Tuổi, giới, dân tộc.

+ Triệu chứng lâm sàng: da niêm mạc, gan lách, xương...

+ Đánh giá lượng Hb, chỉ số hồng cầu và sức bền thẩm thấu hồng cầu

+ Chẩn đoán các thể bệnh khi kết quả HPLC có:

Thể HbE đồng hợp tử: HbE tăng rất cao > 80%.

Thể HbE dị hợp tử: HbE > 10% và < 80%.

Thể dị hợp tử kép β -thalassemia/HbE: có sự tăng cao HbE và HbF.

Thể HbCs: có sự xuất hiện HbCs.

Thể dị hợp tử β -thalassemia: lượng HbA₂ tăng cao > 4%.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về dân tộc

Bảng 1. Phân bố về thành phần dân tộc theo giới tính của đối tượng nghiên cứu

Dân tộc	Huyện A Lưới + Nam Đông		
	Nam	Nữ	Nam + Nữ
Kinh	67	112	179 (16,3%)
Pa-ko	166	204	370 (33,6%)
Tà-ôi	86	84	170 (15,5%)
Cơ-tu	179	199	378 (34,3%)
Pa-hy		1	1 (0,1%)
Mường		1	1 (0,1%)
Thanh		1	1 (0,1%)
Tổng cộng	498 (45,3%)	602 (54,7%)	1100 (100%)
p	> 0,05		

3.1.2. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố về độ tuổi theo giới tính của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi (năm)	Huyện A Lưới và Nam Đông		
	Nam	Nữ	Nam + Nữ
2-15	104	96	200 (18,2%)
16-30	157	212	369 (33,5%)
31-45	115	173	288 (26,2%)
46-60	59	69	128 (11,6%)
> 60	63	52	115 (10,5%)
Tổng	498	602	1100 (100%)

Bảng 3. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu	Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Giá trị thấp nhất	Giá trị cao nhất	p
Nam giới (n = 498)	32,9 ± 20,4	2	102	> 0,05
Nữ giới (n = 602)	32,5 ± 17,4	2	92	
Cả hai giới (n = 1100)	32,6 ± 18,8	2	102	

3.2. Tình hình bệnh thalassemia

3.2.1. Tỷ lệ người có gene bệnh thalassemia

Bảng 4. Tỷ lệ người có gene bệnh thalassemia

Huyện	Mẫu bất thường gene	Mẫu không bất thường	Tổng cộng
A Lưới	99 (13,8%)	616 (86,2%)	715 (100%)
Nam Đông	37 (9,6%)	348 (90,4%)	385 (100%)
Tổng cộng	136 (12,4%)	964 (87,6%)	1100 (100%)

Bảng 5. Phân bố tỷ lệ người có gene bệnh theo dân tộc và giới tính

Dân tộc	Nam	Nữ	Tổng cộng	% theo dân tộc
Kinh	5	5	10	10/179 (5,6%)
Pa-ko	34	40	74	74/370 (20,0%)
Tà-ôi	5	4	9	9/170 (5,3%)
Cơ-tu	25	17	42	42/378 (11,1%)
Thanh		1	1	1/1
Tổng cộng	69 (50,7%)	67 (49,3%)	136 (100%)	136/1100 12,4%

3.2.2. Phân bố về các kiểu bất thường gene

Bảng 6. Phân bố về các kiểu bất thường gene theo từng huyện

Bất thường theo phân tích HPLC	Bất thường theo phân tích gene	A Lưới	Nam Đông	Tổng cộng	%	
HbE (đồng hợp tử)	β^E/β^E	2	1	3	0,3	10,4
HbE (dị hợp tử)	β/β^E	77	32	109	9,9	
Dị hợp tử kép β -thalassemia/HbE	β^0/β^E	2		2	0,2	
HbCs	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	3	1	4	0,4	0,5
	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$		1	1	0,1	
β -thalassemia (dị hợp tử)	β/β^0 hoặc β/β^+	15	2	17	1,59	
Tổng cộng		99	37	136		
Tỷ lệ mẫu bất thường		99/715 (13,8%)	37/385 (9,6%)	136/1100 (12,4%)	12,4	

Bảng 7. Tỷ lệ bệnh *thalassemia* giữa người Kinh và dân tộc ít người

Thể bệnh <i>thalassemia</i>	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 (0,0019- 0,0262)	0,0608 (0,0498- 0,0718)	0,0532 (0,0438-0,0626)
β - <i>thalassemia</i> (n = 17)	5 (2,8%)	14 (1,5%)	> 0,05	0,014 (0,0019- 0,0262)	0,0076 (0,0037- 0,0115)	0,0086 (0,0047-0,0125)
HbCs (n = 5)	0	5 (0,5%)	> 0,05	0	0,0049 (0,0018- 0,0080)	0,0041 (0,0014-0,0068)

3.3. Một số đặc điểm về huyết học của người mang gene bệnh *thalassemia*

Bảng 8. Đặc điểm hồng cầu của người mang gene

Chỉ số	Giá trị trung bình	
	Huyện A Lưới	Huyện Nam Đông
Hb (g/dl)	12,74 $\pm$ 1,41	12,36 $\pm$ 1,35
MCV (fl)	76,37 $\pm$ 7,29	80,75 $\pm$ 7,46
MCH (pg)	24,97 $\pm$ 2,74	26,25 $\pm$ 2,77
HC ($\times 10^{12}/l$)	5,13 $\pm$ 0,59	4,78 $\pm$ 0,62
Hct (%)	39,02 $\pm$ 4,30	38,36 $\pm$ 3,97
MCHC (g/l)	32,70 $\pm$ 1,22	32,03 $\pm$ 1,58

Bảng 9. Sức bền hồng cầu

Sức bền hồng cầu và DCIP		Người mang gene bệnh	%
SBHC 0,35%	Không tan (+)	129	95
	Tan (-)	7	5
SBHC (+) và/hoặc DCIP (+)	Bất thường (+)	136	100
	Bình thường (-)	0	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình hình bệnh *thalassemia*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tham gia của 1100 người dân ở địa bàn 2 huyện miền núi Nam Đông và A Lưới, tỉnh Thừa thiên Huế (715 người huyện A Lưới và 385 người huyện Nam Đông) với tỷ lệ người Kinh là 16,3% và đại bộ phận là dân tộc ít người chiếm 83,7% (Co-tu 34,4%, Pa-ko 33,6% và Tà-ôi 15,5%). Trong đó tỷ lệ nam/nữ khá cân đối

(45,3%/54,7%) với sự phân bố tuổi đồng đều từ 2 tuổi đến 102 tuổi (trung bình 32,6 tuổi) (Bảng 1 và 2). Như vậy, đây là mẫu nghiên cứu khá đặc trưng.

Khảo sát sự lưu hành của bệnh *thalassemia* là việc làm cần thiết nhằm dự báo nguy cơ mắc bệnh trong cộng đồng, chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ người mang gene bệnh *thalassemia* ở cộng đồng người dân 2 huyện miền núi tỉnh Thừa Thiên Huế chiếm 12,4%, đây là tỷ lệ khá cao với sự lưu

hành của 3 thể bệnh: HbE (10,4%), HbCs (0,5%) và β -thalassemia dị hợp tử (1,7%) (Bảng 5). Tỷ lệ mang gene bệnh tập trung chủ yếu ở nhóm dân tộc ít người, tỷ lệ người mang gene HbE giữa nhóm dân tộc ít người cao hơn so với nhóm dân tộc Kinh với $p < 0.0001$ (11,8% so với 2,8%), 5 trường hợp HbCs đều là người dân tộc ít người, tuy nhiên sự khác biệt về người mang gene HbCs giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 6). Tỷ lệ lưu hành gene β -thalassemia ở dân tộc ít người là 1,5%, ở dân tộc Kinh là 2,8%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tương tự như các nghiên cứu trước đây đều cho thấy khu vực Đông Nam Á là nơi có sự lưu hành HbE rất cao, khu vực vùng đông bắc Thái Lan 43,9%, Lào 8%, Mianma 16,6% và Cam-pu-chia 32,4%. Các quốc gia trong khu vực châu Á như Sri-lan-ka, đông bắc Ấn Độ, Băng-la-đét, Nê-pal, Ma-lai-si-a cũng ghi nhận sự lưu hành HbE cũng khá rộng [6], [7].

Các nghiên cứu trong nước Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục, Bùi Văn Viên cho thấy tỷ lệ bệnh Hb có mặt tại Việt Nam và tỷ lệ cao ở dân tộc ít người (cao ở miền Trung và miền Nam). Tỷ lệ HbE ở dân tộc Kinh (Hà Nội) 1,28%, Tày 1%, Mường 12,3%, Thái 20,03%, Vân Kiều 23%, Khmer 36,8%, Stieng 55,9% [5], [6].

Nghiên cứu về tần suất gene bệnh chúng tôi ghi nhận được: tần suất gene β^E cho HbE là 0,0532. Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm dân tộc Kinh và dân tộc ít người ($p < 0,0001$, dân tộc Kinh 0,014 so với dân tộc ít người 0,0608). Tần suất gene α^{CS} cho HbCS 0,0041 (tần suất gene α^{CS} ở dân tộc Kinh (CI 95%) là 0 và tần suất gene α^{CS} dân tộc ít người là 0,0049 (Bảng 7). Tần số gene β -thalassemia: 0,0086 (0,0014 ở dân tộc Kinh và 0,0076 ở dân tộc ít người, $p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 3 trường hợp đồng hợp tử HbE, 2 trường hợp HbE kết hợp β -thalassemia và 4 trường hợp HbCS đồng hợp tử.

Hầu hết y văn đều ghi nhận có sự tương ứng giữa tần số HbE và tỷ lệ sốt rét. Trong khi đó, 2 huyện miền núi Nam Đông và A Lưới trước đây đã từng là

khu vực lưu hành của bệnh sốt rét, ngoài ra với đại bộ phận dân số là dân tộc ít người với tập quán quần hôn vẫn còn tồn tại cũng là 1 nguyên nhân gây sự lây lan của bệnh [1], [9].

4.2. Một số đặc điểm về huyết học

Kết quả được trình bày ở bảng 8 cho thấy đặc điểm nổi bật là hồng cầu của người mang gene bệnh là hồng cầu nhỏ và nhược sắc với các chỉ số MCV, MCH giảm. Ghi nhận này phù hợp với các ghi nhận của các tác giả khi nghiên cứu về đặc điểm hồng cầu của bệnh thalassemia, do có sự mất cân bằng giữa chuỗi α và không α ảnh hưởng đến sự tổng hợp Hb, hồng cầu chứa ít Hb dẫn đến áp lực keo trong hồng cầu giảm và lượng dịch trong hồng cầu cũng giảm tương ứng, điều đó làm cho hồng cầu nhỏ. Nhận định này của chúng tôi càng khẳng định thêm rằng 2 giá trị MCV và MCH là tham số có giá trị nghiên cứu trong cộng đồng [7], [12]. Bên cạnh đó là có sự không cân xứng giữa số lượng hồng cầu và lượng Hb, sự tăng số lượng hồng cầu có thể là để bù trừ tình trạng thiếu máu nhược sắc của người mang gene bệnh [8].

Chúng tôi cũng ghi nhận có tỷ lệ 95% mẫu mang gene bệnh có sức bền thẩm thấu hồng cầu tăng (bảng 9), tuy nhiên khi kết hợp với phương pháp DCIP thì tỷ lệ này là 100%.

Các tác giả đều ghi nhận rằng hồng cầu của người mang gene bệnh thalassemia thường nhược sắc, chứa 1 lượng huyết sắc tố thấp hơn bình thường trong khi thành phần protein ở màng hồng cầu vẫn bình thường, hồng cầu thường xuyên nhỏ, mỏng khi cho vào dung dịch nhược trương hồng cầu có khả năng tăng thể tích nhiều hơn. Tổ chức WHO cũng cho đây là 1 biện pháp đơn giản, rẻ tiền, thích hợp áp dụng cho các nước đang phát triển, cùng với các chỉ số MCV, MCH, sức bền thẩm thấu hồng cầu rất có giá trị trong việc sàng lọc người mang gene bệnh ở cộng đồng [10], [11].

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ người mang gene bệnh thalassemia khá cao 12,4% gồm 3 thể bệnh: HbE 10,4%, HbCs 0,5%, β -thalassemia 1,7%.

- Tỷ lệ bệnh *thalassemia* ở nhóm dân tộc ít người cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dân tộc Kinh (11,8% so với 2,8% đối với HbE).

- Tần số gene β^E là 0,0532 (0,0608 nhóm dân tộc ít người và 0,0014 dân tộc Kinh). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Tần số gene β -*thalassemia*: 0,0086 (0,0014 ở dân

tộc Kinh và 0,0076 ở dân tộc ít người, $p>0,05$).

- Tần số gene α^{CS} là 0,0041 (0 nhóm dân tộc Kinh và 0,0049 dân tộc ít người).

- Hồng cầu nhỏ nhược sắc là đặc trưng của người mang gene bệnh.

- Sức bền thẩm thấu hồng cầu tăng trong 95% trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dương Bá Trục (1996), *Đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh HbH ở trẻ em Việt Nam, bước đầu tìm hiểu tần suất alpha thalassemia ở Hà Nội*, Luận án Phó Tiến sỹ, Đại học Y Hà Nội.
2. Eleftheriou A. (2008), "About thalassemia", *Thalassemia International Federation*, Nicosia, Cyprus.
3. Phan Thị Thùy Hoa, Nguyễn Duy Thăng và cs (2009), "Nghiên cứu một số đặc điểm bệnh nhân *thalassemia* điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 373(2), tr. 92-98.
4. Nguyễn Công Khanh (1993), "Tần số bệnh hemoglobin ở Việt Nam", *Tạp chí Y học Việt Nam, Chuyên đề bệnh Thalassemia*, tr. 11-16.
5. Nguyễn Công Khanh (2004), "Thalassemia", *Huyết học lâm sàng Nhi khoa*, Nxb Y học Hà Nội, tr. 131-146.
6. Moiz B., Hashmi M.R., Nasir A. et al. (2012), "Hemoglobin E syndromes in Pakistani population", *BMC Blood Disorders*, 12(3), pp. 01-06.
7. Run D (1992), "Mean corpuscular volume of heterozygotes for β -thalassemia correlates with the severity of mutation", *Blood*, American Society of Hematology, 79(1), pp. 238-243.
8. Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Thu Hà (2010), "Cập nhật chẩn đoán và điều trị *thalassemia*", *Chuyên đề Huyết học truyền máu*, 3, Nxb Y học, tr. 203-212.
9. O' Riordan S, Hien T.T, Miles K, et al. (2010), "Large scale screening for haemoglobin disorders in southern Vietnam: implications for avoidance and management.", *Br. J. Haematol.*, 150(3), pp. 359-364.
10. Bùi Văn Viên (1999), *Một số đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh hemoglobin E và tần suất người mang gen hemoglobin E dân tộc Mường Hòa Bình*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
11. Weatherall D.J, Clegg J.B (2001), "Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem", *Bull WHO*, 79, pp. 704-712.
12. Weatherall D.J (2010), "The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden", *Blood*, 115(22), pp. 4331-4336.