

ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN BỆNH THALASSEMIA Ở PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHỒNG TẠI TỈNH THỪA THIÊN HUẾ

Nguyễn Duy Thăng¹, Phạm Quang Phi¹, Trần Ngọc Vũ¹,

Lê Thanh Hải¹, Bùi Thị Diễm Thu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các loại alen đột biến thalassemia ở phụ nữ mang thai và chồng; Xác định bất thường gen thalassemia ở con của các cặp vợ chồng mang gen bệnh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. 3052 phụ nữ mang thai sinh sống trên địa bàn thành phố Huế, huyện miền biển Phú Vang, hai huyện miền núi A Lưới và Nam Đông.

Kết quả và kết luận: Tỷ lệ thai phụ mang gen bệnh Thalassemia là 8,45%, trong đó α -thalassemia là 4,39%, β -thalassemia là 3,77% và α/β -thalassemia là 0,29%. Có 4 loại alen α -thalassemia được phát hiện là $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{4.2}$, $--SEA$. Các alen có tần suất cao: A Lưới có alen $-\alpha^{3.7}$ (62,07%), Nam Đông có alen $-\alpha^{CS}$ (73,07%), Phú Vang và TP Huế gặp chủ yếu alen $--SEA$ với tỉ lệ tương ứng 68% và 73,78%. 258 người chồng được sàng lọc có tỉ lệ các alen đột biến α -thalassemia cao nhất theo từng huyện như sau: A Lưới (51,85% $-\alpha^{3.7}$), Nam Đông (50% $-\alpha^{CS}$, 50% $--SEA$), Phú Vang (100% $--SEA$) và TP Huế (100% $--SEA$). Có 6 loại alen đột biến β -thalassemia được phát hiện: β^E , β^{17} , β^{71-72} , β^{28} , β^{cd95} , β^{IVS1-1} . Đột biến HbE chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả 2 giới với tỉ lệ tương ứng 85,16% và 85,72%.

Có 42 trẻ của 42 cặp vợ chồng đều mang gen bệnh, trong đó: 5 trường hợp được chẩn đoán trước sinh (1 trường hợp dị hợp tử kép HbE/ β -thalassemia được chấm dứt thai kì). 29 trường hợp được phân tích máu cuống rốn có 18 trẻ α -thalassemia với alen đột biến $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{3.7}$ chiếm tỉ lệ cao nhất (45% mỗi loại); 7 trẻ β -thalassemia với thể dị hợp tử HbE chiếm tỉ lệ chủ yếu (87,5%). 8 trẻ không được sàng lọc.

Tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh, sau sinh cho những thai nhi của những cặp vợ chồng mang gen bệnh là vô cùng cần thiết để phát hiện sớm và quản lí bệnh Thalassemia.

Từ khóa: Thalassemia, đột biến gen, người mang gen.

**“Đây là kết quả của đề tài KHCN cấp tỉnh được ngân sách nhà nước tỉnh Thừa Thiên Huế đầu tư”.
Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ này!**

ABSTRACT

CHARACTERISTICS OF THALASSEMIA-LINKED GENE MUTATION AMONG PREGNANT WOMEN AND THEIR HUSBANDS IN THUA THIEN HUE PROVINCE

Nguyen Duy Thang¹, Pham Quang Phi¹, Tran Ngoc Vu¹, Lê Thanh Hai¹, Bui Thi Diem Thu¹

Objective: Determine the type of thalassemia mutation of pregnant women and their husbands in Thua Thien Hue province.

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 6/9/2017; Ngày phản biện (Revised): 2/10/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 31/10/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Quang Phi
- Email: phipham.yd@gmail.com DT: 0981 538 391

Đặc điểm đột biến gen bệnh Thalassemia ở phụ nữ mang thai...

Diagnose the abnormalities of thalassemia in fetuses whose mothers and fathers carry genes.

Methods: Using a cross-sectional study. 3052 women living in Hue city, Phu Vang district, Aluoi district and Nam Dong district.

Results: The prevalence of pregnant women carrying the thalassemia gene mutation was 8.45%, 4.39% were α -thalassemia carriers, 3.77% were β -thalassemia carriers and 0.29% were α/β -thalassemia carriers. 4 types of α -thalassemia allele were detected, including: $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{4.2}$, $---SEA$. $-\alpha^{3.7}$ was the most common allele in Aluoi district (62.07%), as for Nam Dong district, it was $-\alpha^{CS}$ (73.07%) and $---SEA$ was the dominant allele found in both Phu Vang district and Hue city with 68% and 73.78%. Among the 258 husbands screened for this disease, the highest mutation rate reported in Aluoi district was $-\alpha^{3.7}$ (51.85%), in Nam Dong district was $-\alpha^{CS}$, $---SEA$ (50% each), in Phu Vang district and in Hue city was $---SEA$ (100%). 6 types of mutant β -thalassemia allele were determined: β^E , β^{17} , β^{71-72} , β^{28} , β^{cd95} , β^{IVSI-1} . HbE mutation was the most common in both genders with 85.16% and 85.72%.

42 children of 42 couples carried gene: Among 5 prenatal diagnosed children (1 case with diheterozygous HbE/ β -thalassemia was indicated for termination of pregnancy). 29 children had umbilical cord blood test, 18 had α -thalassemia with mutant allele $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{3.7}$, which took the highest proportion (45% each), 7 had β -thalassemia with heterozygous HbE (87.5%). 8 children were not screened.

Genetic counseling, prenatal and postnatal diagnosis for children of Thalassemia gene carriers are very essential to the early detection and management of this disease.

Key words: Thalassemia, gene mutations, gene carriers.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một trong những bệnh lý di truyền đơn gen phổ biến nhất trên thế giới. Nguyên nhân của bệnh thalassemia là do đột biến gen α hoặc/và β globin làm giảm tổng hợp một hoặc nhiều các tiểu đơn vị globin để tạo hemoglobin bình thường. Ở Việt Nam, số người mang gen bệnh được ước tính khoảng 5,3 triệu; đây chính là nguồn tiếp tục sinh ra những bệnh nhân thalassemia mới nếu không được phát hiện bệnh sớm và tư vấn đầy đủ trước khi kết hôn⁽³⁾.

Người mắc bệnh cũng như người mang gen bệnh nếu được phát hiện sớm được tư vấn di truyền trước hôn nhân, con của những cặp vợ chồng mang gen bệnh được chẩn đoán trước sinh, sẽ giảm được tỷ lệ mắc bệnh nâng cao chất lượng dân số, giảm gánh nặng cho gia đình và xã hội. Hiện nay, một số bệnh viện ở miền Bắc và miền Nam đã tiến hành sàng lọc và chẩn đoán trước sinh, ở miền Trung vấn đề này cũng đã được quan tâm nhưng chưa nhiều.

Nhằm góp phần tìm hiểu thêm về vấn đề này chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này với mục tiêu:

- Xác định tỷ lệ các loại alen đột biến thalassemia

ở phụ nữ mang thai và chồng.

- Xác định bất thường gen thalassemia ở con của các cặp vợ chồng mang gen bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa bàn nghiên cứu

Phụ nữ mang thai đang sinh sống ở các địa bàn nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2015 đến tháng 5/2017.

Đề tài được tiến hành trên địa bàn tỉnh Thừa Thiên Huế, Chọn 4 khu vực đại diện cho các vùng địa lý - kinh tế - xã hội của tỉnh: Huyện miền núi A Lưới, Nam Đông, huyện miền biển Phú Vang và thành phố Huế.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức nghiên cứu mô tả ước lượng một tỉ lệ:

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

Trong đó:

$Z_{\alpha/2}$: giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị α được chọn, với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{\alpha/2} = 1,96$.

Tỷ lệ có gene bệnh thalassemia khi nghiên cứu 378 phụ nữ mang thai dân tộc Kinh ở 10 phường của thành phố Huế và 30 xã trong 152 xã thuộc 8 huyện của tỉnh Thừa Thiên Huế là: $p = 9,3\%^{(4)}$.

Với $p = 9,3\%$, $\Delta = 0,011$ và $\alpha = 0,05$, ta tính được cỡ mẫu tối thiểu là: $n = 2678$ đối tượng.

Dự kiến tỷ lệ không đồng ý tham gia vào nghiên cứu là 10%, ta có $n = 2945$.

Thực tế, trong nghiên cứu này đã chọn được 3052 đối tượng.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

Phụ nữ có thai được sàng lọc bằng xét nghiệm tầm soát: Công thức máu, sức bền hồng cầu 0,35% và DCIP. Thai phụ sàng lọc dương tính ($MCV < 80fl$ và/hoặc $MCH < 27pg$ và/hoặc sức bền hồng cầu (+) tính và/ hoặc DCIP (+) tính) sẽ được cho xác định loại đột biến gen. Thai phụ mang gen bệnh thalassemia sẽ được sàng lọc và phân tích đột biến gen của người chồng. Khi cả thai phụ và chồng có mang gen bệnh, sẽ được tư vấn di truyền để chọn ối – chẩn đoán trước sinh (trường hợp nguy cơ thể trung bình và nặng) hoặc phân tích máu cuống rốn sau sinh.

Quy trình tách DNA và phân tích đột biến gene bằng kỹ thuật lai phân tử được thực hiện tại phòng Sinh học phân tử của Trung tâm Huyết học Truyền máu.

Tách DNA các mẫu máu đã được sàng lọc hoặc dịch ối bằng phương pháp cột lọc, sử dụng bộ kit tách chiết DNA của Qiagen.

DNA sau tách chiết được giữ ở 4°C nếu thực hiện phân tích đột biến ngay hoặc lưu trữ ở -20°C.

- Phân tích đột biến:

+ Kỹ thuật lai phân tử

- Phân tích đột biến với bộ kit “Thalassemia

Gene Diagnostic Kit”.

Các đột biến được phát hiện bằng kỹ thuật này:

Đối với α -thalassemia: 3 đột biến mất đoạn: $--^{SEA}$, $-\alpha^{3.7}$ và $-\alpha^{4.2}$; 2 đột biến điểm: CS (Hb Constant Spring), QS (Hb Quang Sze)

Đối với β -thalassemia: 16 đột biến: -28(A-G), -29(A-G), Cap(-AAAC), Int(T-G), CD14/15(+G), CD17(A-T), CD27/28(+C), $\beta E(G-A)$, CD31(-C), CD41/42 (-TTCT), CD43(G-T), CD71/72(+A), IVS-I-1(G-T)/ IVS-I-1(G-A), IVS-I-5(G-C), IVS-II-654(C-T)

+ Giải trình tự các gene tổng hợp chuỗi globin:

Khi phân tích đột biến gene bằng kỹ thuật lai phân tử không phát hiện đột biến, mẫu DNA sẽ được thực hiện kỹ thuật giải trình tự.

- Lấy mẫu dịch ối:

+ Thủ thuật được thực hiện bởi bác sĩ sản khoa tại Khoa Phụ sản và phải được siêu âm dẫn đường.

+ Tất cả mẫu dịch ối được nuôi cấy bằng phương pháp cấy lan trong 7 – 10 ngày để loại trừ ngoại nhiễm DNA mẹ và làm tăng số lượng DNA thu hoạch được khi tách chiết.

- Nuôi cấy tế bào ối:

+ Quay ly tâm 10ml dịch ối và cho vào bình cấy có sẵn 4ml Ammioxmax. Chuyển vào tủ cấy ở điều kiện 37°C và 5% CO_2 .

+ Khi tế bào phát triển đủ số lượng và đạt mức tinh sạch cần thiết. Tiến hành thu hoạch tế bào ối.

+ Tiến hành chiết tách DNA.

- Lấy máu tĩnh mạch cuống rốn sau sinh:

+ Lấy máu tĩnh mạch rốn được thực hiện sau khi trẻ đã được cắt dây rốn và máu được lấy ở phần bánh nhau.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý thống kê trên phần mềm SPSS 15.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua sàng lọc 3.052 phụ nữ mang thai, kết quả cho thấy có 258 phụ nữ mang thai có mang gen thalassemia. 258 mẫu máu người chồng của các phụ nữ này được sàng lọc và phân tích đột biến.

Đặc điểm đột biến gen bệnh Thalassemia ở phụ nữ mang thai...

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Phân bố độ tuổi của thai phụ và chồng

	Thai phụ (%)	Chồng thai phụ (%)
Dưới 25 tuổi	33,13	22,48
Từ 25 – 40 tuổi	64,64	73,64
Trên 40 tuổi	2,23	3,88

Độ tuổi sinh con cao nhất của từ 25-40 tuổi: nữ 64,64% và nam 73,64%.

3.2. Kết quả chẩn đoán gen bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai và chồng

Bảng 2. Phân bố tỉ lệ bất thường gen thalassemia của phụ nữ mang thai

Phân tích gen		Bất thường				Bình thường
		α -thal.	β -thal.	α/β -thal.	n	
A Lưới n=561	N	57	42	8	107	454
	%	53,27	39,25	7,48	19,07	80,93
Nam Đông n=220	N	19	15	0	34	186
	%	55,88	44,12	0	15,45	84,55
Phú Vang n=770	N	24	20	0	44	726
	%	54,55	45,45	0	5,71	94,29
TP Huế n=1501	N	34	38	1	73	1428
	%	46,58	52,05	1,37	4,86	95,14
Tổng số N=3052	N	134	115	9	258	2794
	%	4,39	3,77	0,29	8,45	91,55

Tỷ lệ thai phụ mang gen bệnh cả 4 huyện là 8,45%, trong đó α -thalassemia là 4,39%, β -thalassemia là 3,77% và α/β -thalassemia là 0,29%.

Bảng 3: Các kiểu bất thường gen α -thalassemia của phụ nữ mang thai

Đột biến α -thal	A Lưới		Nam Đông		Phú Vang		TP Huế		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
$-\alpha^{3,7}$	54	62,07	6	23,08	6	24,0	7	18,92	73	41,72
$-\alpha^{CS}$	30	34,48	19	73,07	1	4,0	0	0	50	28,57
$--^{SEA}$	2	2,3	1	3,85	17	68,0	29	78,38	49	28
$-\alpha^{4,2}$	1	1,15	0	0	1	4,0	1	2,7	3	1,71
Tổng	87	100	26	100	25	100	37	100	175	100

Có 4 loại alen đột biến α -thalassemia được ghi nhận. Ở A Lưới chủ yếu gặp đột biến $-\alpha^{3,7}$ (62,07%) ở A Lưới, mặt khác ở Nam Đông chủ yếu là alen $-\alpha^{CS}$ (73,07%), hai nơi còn lại là Phú Vang và TP Huế chủ yếu gặp alen đột biến $--^{SEA}$ với tần số tương ứng 68% và 78,38%.

Bảng 4: Các kiểu bất thường gen β -thalassemia của phụ nữ có thai

Đột biến β -thal	A Lưới		Nam Đông		Phú Vang		TP Huế		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HbE	47	92,16	13	81,25	14	71,44	34	87,18	108	85,16
HbE/ β -thalassemia	0	0	1	6,25	1	4,76	0	0	2	1,56
β^{71-72}	0	0	1	6,25	0	0	0	0	1	0,78
β^{28}	0	0	0	0	2	9,52	0	0	2	1,56
β^{17}	0	0	1	6,25	3	14,28	5	12,82	9	7,03
β^{cd95}	0	0	0	0	1	4,76	0	0	1	0,78
β^{IVSI-1}	4	7,84	0	0	0	0	0	0	4	3,13
Tổng	51	100	16	100	21	100	39	100	127	100

Có 6 alen đột biến β -thalassemia được ghi nhận, trong đó kiểu đột biến HbE chiếm tỉ lệ chủ yếu với 85,16%.

Bảng 5: Các kiểu bất thường gen α -thalassemia của chồng mang đột biến

Đột biến α -thal	A Lưới		Nam Đông		Phú Vang		TP Huế		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
$-\alpha^{3.7}$	14	51,85	0	0	0	0	0	0	14	41,18
$-\alpha^{CS}$	13	48,15	1	50	0	0	0	0	14	41,18
$-\alpha^{SEA}$	0	0	1	50	2	100	3	100	6	17,64
Tổng	27	100	2	100	2	100	3	100	34	100

Alen đột biến $-\alpha^{3.7}$ chiếm tỉ lệ cao nhất ở A Lưới (51,85%), ở Nam Đông là 50% cho mỗi alen $-\alpha^{CS}$ và $-\alpha^{SEA}$, ở thành phố Huế và Phú Vang alen $-\alpha^{SEA}$ chiếm tỉ lệ tuyệt đối 100%.

Bảng 6: Các kiểu bất thường gen β -thalassemia của chồng mang đột biến

Đột biến β -thal	A Lưới		Nam Đông		Phú Vang		TP Huế		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HbE	9	90	1	100	2	100	0	0	12	85,72
β^{41-42}	1	10	0	0	0	0	0	0	1	7,14
β^{71-72}	0	0	0	0	0	0	1	100	1	7,14
Tổng	10	100	1	100	2	100	1	0	14	100

Kiểu gen đột biến HbE chiếm tỉ lệ chủ yếu với 85,72%.

3.3. Kết quả sàng lọc cho thai nhi của những cặp vợ chồng mang gen đột biến:

Có 42 cặp vợ chồng cùng mang gen thalassemia, trong đó 5 trường hợp được chẩn đoán trước sinh, 29 trường hợp được phân tích máu cuống rốn sau sinh, 8 trường hợp còn lại không được sàng lọc.

Đặc điểm đột biến gen bệnh Thalassemia ở phụ nữ mang thai...

Bảng 7: Kết quả chẩn đoán trước sinh

Kiểu gen vợ	Kiểu gen chồng	Kiểu gen con	n
$\alpha\alpha/\alpha\alpha - \beta^E/\beta^{17}$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha - \beta^E/\beta$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha - \beta^E/\beta^{17}$	1
$\alpha\alpha/\alpha\alpha - \beta^E/\beta$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha - \beta^{71-72}/\beta^{17}$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha - \beta^{71-72}/\beta$	1
$--^{SEA}/\alpha\alpha - \beta^E/\beta$	$--^{SEA}/\alpha\alpha - \beta/\beta$	$--^{SEA}/\alpha\alpha - \beta/\beta$	3
Tổng cộng			5

Trong 5 cặp vợ chồng nguy cơ cao có thai nhi mắc bệnh được chẩn đoán trước sinh: có 3 trường hợp α -thalassemia ($--^{SEA}/\alpha\alpha$), 1 trường hợp dị hợp tử kép HbE/ β -thalassemia (β^E/β^{17}) và 1 trường hợp β -thalassemia dị hợp tử (β^{71-72}/β).

Bảng 8: Kết quả phân tích máu cuống rốn sau sinh

Thai nhi			Alen đột biến	n	%*
Mang gen đột biến		Số trẻ			
Mang gen α -thalassemia	α^0 -thal và α^+ -thal	18	$-\alpha^{Cs}$	9	45
			$-\alpha^{3.7}$	9	45
	α/β - thalassemia	1	$--^{SEA}$	2	10
Mang gen β -thalassemia	Dị hợp tử HbE	7	β^E/β	7	87,5
	β -thal dị hợp tử		β^{41-42}/β	1	12,5
	α/β - thalassemia	1			

*: Tỷ lệ trên được tính riêng cho thai nhi mang gen α -thalassemia và β -thalassemia

Trong tổng số 29 trẻ được phân tích máu cuống rốn sau sinh: Có 18 trẻ α -thalassemia, 7 trẻ β -thalassemia, 1 trẻ α/β -thalassemia. Alen đột biến $-\alpha^{Cs}$, $-\alpha^{3.7}$ chiếm đa số với tỉ lệ ngang nhau (45%), còn lại là alen $--^{SEA}$. Trong số trẻ mang gen β -thalassemia, gặp chủ yếu kiểu gen HbE dị hợp tử với tỉ lệ 87,5%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 3052 phụ nữ có thai trên địa bàn 4 huyện đại diện cho tỉnh Thừa Thiên Huế, kết quả cho thấy: Thai phụ trong nhóm độ tuổi từ 25 đến 40 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 64,64%. Những người chồng được sàng lọc nằm trong độ tuổi từ 25 đến 40 chiếm tỉ lệ 73,64%. Kết quả này cho thấy đa số phụ nữ có thai đều nằm trong độ tuổi sinh đẻ hợp lý và tương ứng với thang dân số trẻ của nước ta.

4.2. Tỷ lệ mang gen bệnh và loại đột biến gen thalassemia của phụ nữ mang thai và chồng

Trong 3052 thai phụ được sàng lọc, có 258 thai phụ mang gen đột biến thalassemia chiếm tỉ lệ 8,45%. Ở 4 vùng khảo sát, tỉ lệ thai phụ mang gen bệnh có sự phân hóa rõ rệt: Nhóm miền núi A Lưới, Nam Đông bắt gặp tần suất cao của bệnh

thalassemia (19,07%; 15,45%), so với nhóm đồng bằng-ven biển Tp Huế và huyện Phú Vang (4,86%; 5,71%). A Lưới và Nam Đông là vùng dịch tễ sốt rét, trong khi đó thalassemia thường phổ biến ở những nơi lưu hành bệnh sốt rét⁽⁷⁾.

Kết quả Bảng 2 cho thấy tỉ lệ của thai phụ mang gen đột biến thalassemia trên địa bàn nghiên cứu là 8,45%, trong đó: α -thalassemia là 4,39%, β -thalassemia là 3,77%, α/β -thalassemia chiếm tỉ lệ rất thấp 0,29%. So sánh với một nghiên cứu khác của Fucharoen đối với bệnh thalassemia ở Đông Nam Á, tỉ lệ α -thalassaemia là 30-40% ở Đông Bắc Thái Lan và Lào; 4,5% ở Malaysia và 5% ở Philippines nơi mà có tỉ lệ β -thalassaemias từ 1-9%⁽¹⁾.

Chúng tôi phát hiện 4 alen đột biến α -thalassemia ở các thai phụ đó là $-\alpha^{Cs}$, $-\alpha^{3.7}$, $--^{SEA}$, $-\alpha^{4.2}$. Đây

cũng là các loại alen đột biến phổ biến nhất của α -thalassemia⁽⁶⁾. Ở những người chồng, chỉ phát hiện 3 gen $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{3.7}$, $--SEA$. Có thể do số đối tượng còn ít. Tỷ lệ alen đột biến thay đổi theo từng vùng, nhưng chiếm cao nhất vẫn là $-\alpha^{3.7}$, $--SEA$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan (2011) và Ngô Diễm Ngọc (2015)^(2,5). Phân bố kiểu đột biến gen α -thalassemia cũng có sự khác nhau giữa các vùng địa lý: Theo kết quả Bảng 3, số thai phụ mang đột biến gen α -thalassemia chủ yếu gặp alen $-\alpha^{3.7}$ (62,07%) ở A Lưới, mặt khác ở Nam Đông chủ yếu $-\alpha^{CS}$ (73,07%), hai nơi còn lại là Phú Vang và TP Huế chủ yếu gặp alen đột biến $--SEA$ với tần số tương ứng 68% và 73,78%. Tương tự như ở thai phụ, những người chồng mang gen đột biến α -thalassemia cũng gặp tỷ lệ cao $-\alpha^{3.7}$ ở A Lưới, α^{CS} ở Nam Đông và $--SEA$ ở Phú Vang và thành phố Huế.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện 6 alen đột biến β -thalassemia, đó là β^E , β^{17} , β^{71-72} , β^{28} , β^{cd95} , β^{IVSI-1} . Trong đó kiểu gen HbE (β^E/β hoặc β^E/β^E) chiếm tỷ lệ rất cao ở cả hai giới (85,16%; 85,72%). Điều này cho thấy sự hiện diện với tần suất cao của kiểu gen này trong số những người mắc bệnh β -thalassemia ở Thừa Thiên Huế. HbE có tần suất rất cao ở vùng Đông Bắc Thái Lan, Tây Ấn Độ và Việt Nam⁽⁸⁾.

4.3. Kết quả sàng lọc cho thai nhi của những cặp vợ chồng mang gen bệnh

Có tất cả 42 cặp vợ chồng đều mang gen bệnh thalassemia, trong đó có 5 thai nhi của 5 cặp vợ chồng có nguy cơ trung bình/cao được chẩn đoán trước sinh qua chọc ối làm xét nghiệm. Chúng tôi phát hiện một trường hợp dị hợp tử kép E/ β -thalassemia (kiểu gen β^E/β^{cd17}). Đây là một thể bệnh nặng của β -thalassemia thường gặp ở các nước Đông Nam Á⁽⁷⁾. Cặp vợ chồng này đã chấm dứt thai kì. Những cặp vợ chồng mang kiểu gen $--SEA/\alpha\alpha$ có nguy cơ sinh con bị bệnh Hb Bart's là 25% cho mỗi lần sinh. Chúng tôi không gặp trường hợp nào.

Có 29 trẻ sơ sinh được phân tích máu cuống rốn, tỷ lệ mang gen α và β như sau: 18 trẻ mang gen đột biến α -thalassemia, 7 trẻ mang gen đột

biến β -thalassemia và 1 trẻ mang gen đột biến α/β -thalassemia. Những alen đột biến α -thalassemia thường gặp là $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{3.7}$, $--SEA$. Khác với ở người lớn, chỉ có 3 trên tổng số 4 alen đột biến α -thalassemia được phát hiện. Dạng dị hợp tử HbE chiếm tỷ lệ cao.

Với 8 cặp vợ chồng còn lại không được phân tích gen của con trước hay sau sinh đều ở A Lưới, là một huyện miền núi nghèo có điều kiện kinh tế - xã hội còn nhiều khó khăn. Đối với những đứa trẻ được sinh ra từ những cặp vợ chồng này cũng cần được sàng lọc để quản lý nguồn gen bệnh.

Qua nghiên cứu thấy được tầm quan trọng trong việc phát hiện sớm người mắc bệnh cũng như người mang gen bệnh, tư vấn di truyền trước hôn nhân, chẩn đoán trước sinh những cặp vợ chồng có mang gen bệnh nhằm giảm được tỷ lệ mắc bệnh, giảm gánh nặng cho gia đình và xã hội.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 3052 phụ nữ mang thai và 258 người chồng của những thai phụ mang gen, có 42 cặp vợ chồng đều mang gen bệnh trong đó 34 trường hợp được chẩn đoán trước sinh và phân tích máu cuống rốn sau sinh trên địa bàn tỉnh Thừa Thiên Huế, chúng tôi có một số kết luận sau:

Tỷ lệ thai phụ mang gen bệnh Thalassemia là 8,45%, trong đó α -thalassemia là 4,39%, β -thalassemia là 3,77% và α/β -thalassemia là 0,29%. Có 4 loại alen α -thalassemia được phát hiện là $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{4.2}$, $--SEA$. Các alen có tần suất cao: A Lưới có alen $-\alpha^{3.7}$ (62,07%), Nam Đông có alen α^{CS} (73,07%), Phú Vang và TP Huế gặp chủ yếu alen $--SEA$ với tỷ lệ tương ứng 68% và 73,78%. 258 người chồng được sàng lọc có tỷ lệ các alen đột biến α -thalassemia cao nhất theo từng huyện như sau: A Lưới (51,85% $-\alpha^{3.7}$), Nam Đông (50% $-\alpha^{CS}$, 50% $--SEA$), Phú Vang (100% $--SEA$) và TP Huế (100% $--SEA$). Có 6 loại alen đột biến β -thalassemia được phát hiện: β^E , β^{17} , β^{71-72} , β^{28} , β^{cd95} , β^{IVSI-1} . Đột biến HbE chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 giới với tỷ lệ tương ứng 85,16% và 85,72%.

Đặc điểm đột biến gen bệnh *Thalassemia* ở phụ nữ mang thai...

Có 42 cặp vợ chồng đều mang gen bệnh, trong đó 5 trường hợp được chẩn đoán trước sinh (1 trường hợp dị hợp tử kép HbE/ β -thalassemia được chấm dứt thai kì). 29 trường hợp được phân tích máu cuống

rốn trong đó có 18 trẻ α -thalassemia với alen đột biến $-\alpha^{CS}$, $-\alpha^{3.7}$ chiếm tỉ lệ cao nhất (45% mỗi loại); 7 trẻ β -thalassemia với thể dị hợp tử HbE chiếm tỉ lệ chủ yếu (87,5%). 8 trẻ không được sàng lọc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fucharoen S, Winichagoon P (2011), "Haemoglobinopathies in Southeast Asia", *Indian Journal Medicine Research*, 134(4), pp. 498-506.
2. Ngô Diễm Ngọc (2015), "Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh α và β -thalassemia trên các thai phụ nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi Trung ương", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 434, tr. 83-92.
3. Nguyễn Anh Trí, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Triệu Vân (2013), *Thalassemia*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Nguyen H.V., Sanchaisuriya K., Nguyen D., et al. (2013), "Thalassemia and hemoglobinopathies in Thua Thien Hue province, central Vietnam", *Hemoglobin*, 48(11), pp. 333-342.
5. Nguyễn Khắc Hân Hoan (2011), "Tầm soát và chẩn đoán trước sinh đột biến gene thalassemia", *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 73, tr. 1-8.
6. Svasti M.L., Tran M.H., Munkongdee T., et al. (2002), "Molecular analysis of β -thalassemia in South Vietnam", *American Journal of Hematology*, 71, pp. 85-88.
7. Weatherall D. J. (2008), "Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria", *Br J Haematol*, 141, pp. 276-286.
8. Weatherall D. J. (2011), "The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries", *British Journal of Haematology*, pp. 736-744.