

THỰC TRẠNG MANG GEN BỆNH THALASSEMIA CỦA HỌC SINH DÂN TỘC KINH TẠI MỘT SỐ TỈNH VÀ THÀNH PHỐ NĂM 2017

Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Huy Minh,
Đỗ Khải Hoàn, Hoàng Kim Thành, Nguyễn Anh Trí(*)

Bài đã đăng trên tạp chí YHVN số đặc
biệt tháng 4 năm 2019, tập 477

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả tỷ lệ và một số đặc điểm gen bệnh thalassemia của học sinh dân tộc Kinh tại một số tỉnh, thành phố Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Đối tượng và địa điểm nghiên cứu:** 4.245 học sinh dân tộc Kinh tại các trường THPT thuộc sáu tỉnh, thành phố: Hà Nội, Hà Nam, Quảng Bình, Quảng Nam, Đắk Lắk, TP Hồ Chí Minh. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ mang gen thalassemia chung của học sinh dân tộc Kinh là 9,7%, chủ yếu là thể bệnh Alpha thalassemia (6,7%). Đột biến gen chủ yếu là đột biến SEA, chiếm 51,4% tổng số các đột biến gen alpha globin và đột biến cd26, chiếm 74,1% tổng số các đột biến gen beta globin và HbE.

Từ khóa: tan máu bẩm sinh, dân tộc Kinh, thalassemia.

SUMMARY

THE SITUATION OF THALASSEMIA GENE-CARRYING OF THE KINH ETHNIC IN 2017

Objectives: to describe the prevalence and characteristics of thalassemia genes of the Kinh students in some provinces and cities in Vietnam.

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Khải Hoàn
Email: hoan.dokhai760411@gmail.com
Ngày nhận bài: 20/3/2019
Ngày phản biện khoa học: 22/3/2019
Ngày duyệt bài: 04/4/2019

Method: cross sectional description. **Subjects and sites:** 4245 Kinh students at high schools in six provinces: Hanoi, Ha Nam, Quang Binh, Quang Nam, Dak Lak and Ho Chi Minh City. **Results:** The general rate of thalassemia gene of the Kinh students are 9.7%, mainly in Alpha thalassemia (6.7%). The majority of gene mutation is SEA mutation, accounting for 51.4% of the total mutations of alpha globin and cd26 mutation, accounting for 74.1% of the total mutations of beta globin and HbE.

Keywords: congenital bleeding, Kinh ethnicity, thalassemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu tan máu di truyền, có tỷ lệ mắc cao nhất trên thế giới nhưng mang tính địa dư rõ rệt. Có hai thể bệnh chính là Alpha (α) thalassemia và Beta (β) thalassemia. Mỗi thể bệnh là do bất thường tổng hợp một loại chuỗi globin. Bệnh tập trung nhiều ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, Châu Á – Thái Bình Dương trong đó có Việt Nam.

Dân tộc Kinh chiếm khoảng 85,7% dân số Việt Nam [1]. Người Kinh sinh sống trên khắp đất nước Việt Nam và một số nước khác, tập trung đông nhất ở các vùng đồng bằng và thành thị. Với dân số đông và cư trú trải rộng, người dân tộc Kinh có nguy cơ mang gen bệnh cao với số lượng nhiều và khó quản lý.

Do đó, để có thêm thông tin về tình hình dịch tễ, tỷ lệ mang gen bệnh ở người dân tộc Kinh trên cả nước, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả tỷ lệ và một số đặc điểm gen bệnh thalassemia của học sinh dân tộc Kinh tại một số tỉnh, thành phố Việt Nam năm 2017.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Học sinh người dân tộc Kinh (có bố và mẹ đều là dân tộc Kinh) tại các trường THPT.

2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1-12/2017 tại sáu tỉnh, thành phố bao gồm: Hà Nội, Hà Nam, Quảng Bình, Quảng Nam, Đắk Lắk, TP HCM.

Các xét nghiệm được thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu TW.

3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang
- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu nhiều giai đoạn, tiến hành qua 3 bước: 1) Lựa chọn tỉnh, 2) Lựa chọn trường học, 3) Lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

***Bước 1:** Chọn tỉnh: Chọn chủ đích 6 tỉnh, thành phố tại 3 miền trên cả nước. Địa điểm được chọn là: Hà Nội, Hà Nam, Quảng Bình, Quảng Nam, Đắk Lắk, TP Hồ Chí Minh.

***Bước 2:** Chọn trường, lớp: Lựa chọn ngẫu nhiên đơn các trường Trung học phổ thông, trong trường chọn ngẫu nhiên số lớp tùy theo cỡ mẫu tại các tỉnh.

***Bước 3:** Chọn đối tượng nghiên cứu:

Trong lớp chọn toàn bộ học sinh dân tộc Kinh tự nguyện tham gia nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu.

- Cỡ mẫu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ, ước tính tỷ lệ mang gen dân tộc Kinh là 8% [2], $\epsilon = 0,25$ (theo nghiên

cứu của Nguyễn Thị Thu Hà 2016).

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

Do lựa chọn mẫu chùm nên chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế bằng 2, thực hiện tại ba vùng miền nên cỡ mẫu sẽ nhân ba lần, dự kiến 3% từ chối nghiên cứu, tổng cỡ mẫu là 4.241. Cỡ mẫu từng tỉnh thành sẽ chia theo tỷ lệ dân tộc Kinh tại tỉnh, thành phố đó.

4. Các kỹ thuật xác định đột biến gen bệnh: mẫu máu xét nghiệm của đối tượng nghiên cứu được thu thập về Viện Huyết học - Truyền máu TW, sau đó thực hiện các kỹ thuật sau xác định đột biến gen bệnh thalassemia:

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu bằng đếm tế bào tự động theo nguyên lý Laser;

- Xét nghiệm sắt bằng kỹ thuật so màu đo quang, xét nghiệm Ferritin bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang;

- Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với cột sắc ký trao đổi cation;

- Xác định đột biến gen bằng kỹ thuật Multiplex PCR, Gap-PCR, giải trình tự gen trên hệ thống Sanger/NGS....

+ Mang gen đột biến chuỗi alpha: có ≥ 1 đột biến: SEA, THAI, FIL, 3.7, 4.2, C2delT, HbCs, HbQs.

+ Mang gen đột biến chuỗi beta: xác có ≥ 1 đột biến: Cd17, Cd41/42, Cd71/72, Cd95, IVS1-1, IVS1-5, IVS2-654, -28, -88, -90.

5. Phân tích và xử lý số liệu: phần mềm Excel 2010 và SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại sáu tỉnh thuộc ba miền Bắc, Trung, Nam ở 4.245 học sinh. Sau đây là một số kết quả thu được.

Bảng 1. Đặc điểm mang gen theo giới và địa bàn nghiên cứu

Địa phương	Giới	Nam (n = 1599)		Nữ (n = 2647)		Mang gen	
		Tần số	%	Tần số	%	Tần số	%
Hà Nội (n = 1386)		40	2,9	60	4,3	100	7,2
Hà Nam (n = 207)		7	3,4	13	6,3	20	9,7
Đắk Lắk (n = 300)		8	2,7	16	5,3	24	8,0
Quảng Bình (n = 249)		9	3,6	19	7,6	28	11,2
Quảng Nam (n = 391)		26	6,6	36	9,2	62	15,9
TP. Hồ Chí Minh (n = 1712)		78	4,6	101	5,9	179	10,5
Tổng (n = 4245)		168	10,5	245	9,3	413	9,8
p (nam – nữ)		> 0,05					

Nhận xét: Tỷ lệ mang gen chung của học sinh dân tộc Kinh là 9,8%. Địa phương có tỷ lệ mang gen cao nhất là tỉnh Quảng Nam (15,9%), sau đó đến Quảng Bình (11,2%). Trong khi khu vực Hà Nội có tỷ lệ mang gen là mức 7,2%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mang gen giữa nam và nữ (với $p > 0,05$).

Bảng 2. Đặc điểm mang gen theo thể bệnh và giới

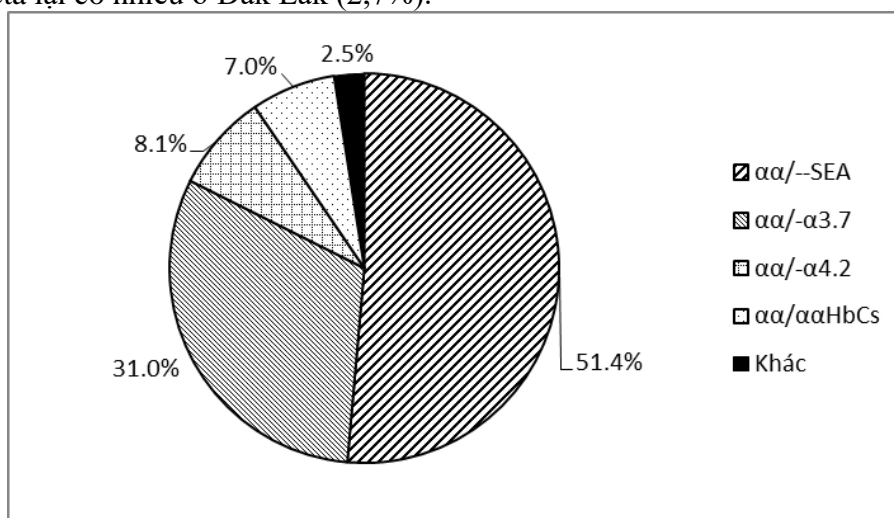
Giới	Thể bệnh	Alpha		Beta		HbE	
		Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ
Nam (1599)		109	6,8%	14	0,9%	50	3,1%
Nữ (2647)		175	6,6%	22	0,8%	61	2,3%
Tổng		284	6,7%	36	0,8%	111	2,6%
p		> 0,05		> 0,05		> 0,05	

Nhận xét: học sinh dân tộc Kinh chủ yếu mang gen theo thể Alpha, chiếm 6,7%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mang gen theo thể bệnh và giới. Chúng tôi không gặp người mang cả đột biến chuỗi alpha phối hợp với beta

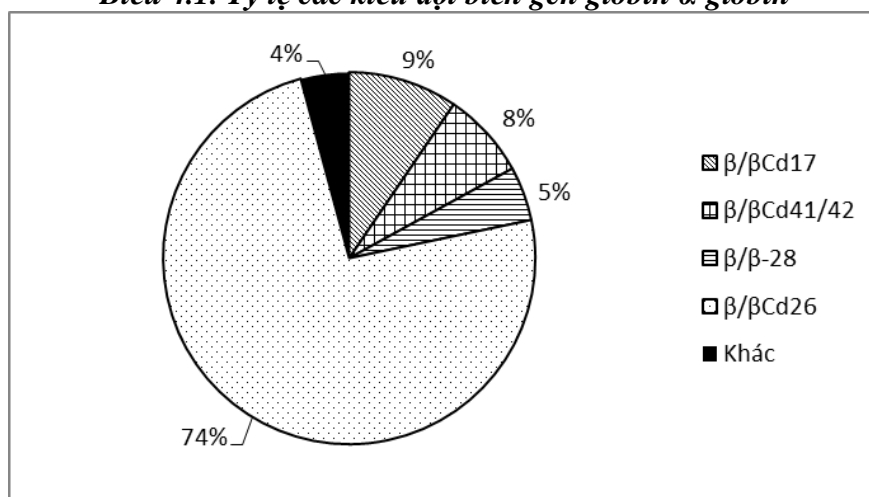
Bảng 3. Đặc điểm mang gen theo thể bệnh và địa bàn nghiên cứu

Địa phương	Thể bệnh	Alpha		Beta		HbE	
		Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ	Tần số	Tỷ lệ
Hà Nội (n=1386)		65	4,7%	8	0,6%	29	2,1%
Hà Nam (n=207)		17	8,2%	0	0,0%	4	1,9%
Quảng Bình (n=249)		17	6,8%	3	1,2%	8	3,2%
Quảng Nam (n=391)		46	11,8%	1	0,3%	19	4,9%
Đắk Lắk (n=300)		17	5,7%	8	2,7%	2	0,7%
TP. Hồ Chí Minh (n=1712)		122	7,2%	16	0,9%	49	2,9%
Tổng		284	6,7%	36	0,8%	111	2,6%

Nhận xét: thể bệnh Alpha và HbE gặp nhiều ở Quảng Nam (11,8% và 4,9%), trong khi thể bệnh beta lại có nhiều ở Đắk Lắk (2,7%).



Biểu 4.1. Tỷ lệ các kiểu đột biến gen globin α -globin



Biểu 4.2. Tỷ lệ các kiểu đột biến gen globin β -globin

Nhận xét: trong các đột biến gen α -globin, đột biến hay gặp nhất là SEA, chiếm tỷ lệ 51,4%, tiếp theo là đột biến 3.7, chiếm 31%. Trong các đột biến gen β -globin, đột biến hay gặp nhất là Cd26 (HbE), chiếm tỷ lệ 74,1% và Cd17, chiếm 9,5%.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ mang gen chung của học sinh dân tộc Kinh là 9,8%, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự năm 2016 [2]. Như vậy, ước tính có gần 7 triệu người dân tộc Kinh mang gen thalassemia trên khắp Việt Nam. Đây là gánh nặng rất lớn đối với công tác y tế dự phòng và điều trị

bệnh máu. So sánh với một số quốc gia trong khu vực, Trung Quốc có tỷ lệ mang gen là 11,07% (dân tộc Hoa) và Myanmar ở mức 10,8 – 15,7%, Indonesia ở mức 5,6 – 21% và 23 – 39% ở Thái Lan [3, 4, 5, 6]. Như vậy, nếu chỉ tính dân tộc chính, Việt Nam có tỷ lệ mang gen tương đối thấp, tuy nhiên, khi tính tổng thể các dân tộc thiểu số khác ở Việt

Nam, tỷ lệ mang gen chung sẽ cao lên rất nhiều, tương đương thậm chí cao hơn so với các nước trong khu vực Đông Nam Á.

Khi so sánh một số yếu tố liên quan, dễ dàng nhận thấy tỷ lệ mang gen thalassemia của người Kinh không phụ thuộc vào giới. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ mang gen của nữ là 5,8%, của nam là 4,0%. Điều này cũng dễ hiểu vì thalassemia là bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường [7], với cỡ mẫu đủ lớn, tỷ lệ mang gen sẽ không có sự khác biệt nhiều về giới.

Khi đánh giá chi tiết hơn về địa bàn nghiên cứu, tỷ lệ mang gen ở Hà Nội hiện đang ở mức thấp hơn trung bình (7,1%) và là thành phố có tỷ lệ mang gen thấp nhất. Trong khi các tỉnh ở khu vực Miền Trung và Tây Nguyên như Quảng Nam, tỷ lệ mang gen lên đến 15,9%. Thực tế, theo báo cáo của các bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh, công tác tư vấn, sàng lọc và điều trị bệnh thalassemia tại khu vực này cũng chưa đáp ứng đầy đủ nhu cầu so với Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh.

Đánh giá về đặc điểm mang gen theo thể bệnh, nghiên cứu cho thấy học sinh dân tộc Kinh chủ yếu mang gen bệnh alpha, chiếm 6,7% tổng số đối tượng nghiên cứu. Kết quả này cao hơn nhiều khi so với kết quả của tác giả Nguyễn Công Khanh hay một số tác giả cùng thời điểm [8]. Nghiên cứu của các tác giả này đều báo cáo tỷ lệ mang gen dựa trên sàng lọc bằng chỉ số hồng cầu và khẳng định lại bằng điện di huyết sắc tố, vì vậy dễ bỏ sót các trường hợp mang gen α^0 , α^+ không có sự khác biệt nhiều về kết quả điện di ở người bình thường. Như vậy với việc áp dụng kỹ thuật PCR thậm chí giải trình tự gen, nhóm nghiên cứu đã khắc phục được tình trạng bỏ sót người mang gen bệnh, phản ánh trung

thực hơn tình hình mang gen bệnh huyết sắc tố và thalassemia ở nước ta.

Khi phân tích theo địa bàn nghiên cứu, thể bệnh alpha và bệnh huyết sắc tố có nhiều ở Quảng Nam, trong khi thể bệnh beta lại có nhiều ở Đắk Lắk. Tại Đắk Lắk, tỷ lệ mang gen này thấp hơn nhiều so với các dân tộc thiểu số khác. Ví dụ như nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thúy Minh (2015) nghiên cứu trên hai dân tộc Êđê và Mnông tại Đắk Lắk cho thấy thể bệnh alpha thalassemia chiếm đến 24,6%, bệnh huyết sắc tố chiếm đến 27,1% [9].

Đánh giá về kiểu đột biến gen alpha globin cho thấy, đột biến SEA có tỷ lệ cao nhất (51,4%), tiếp theo là các đột biến 3.7, 4.2, HbCs. Xu hướng đột biến SEA là phổ biến nhất trong các đột biến sàng lọc là phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả như Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013), Vũ Thị Bích Hoàng (2016), hay Vũ Hải Toàn (2018) [10, 11, 12]. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu trên quần thể người Bắc Thái Lan của Wibhasiri Srisuwan (2013) và nghiên cứu trên quần thể người Quảng Đông Trung Quốc của Xu (2014), của Pingsen Zhao (2018) [3, 13, 14]. Như vậy, nghiên cứu này và hầu hết các tài liệu đã công bố trước đó, đều chỉ ra rằng SEA là đột biến phổ biến, chiếm tỷ lệ lớn nhất, không chỉ ở Việt Nam, mà còn ở Trung Quốc và nhiều nước trong khu vực Đông Nam Á. Tuy nhiên, cũng có một vài khảo sát tại Malaysia lại chỉ ra rằng đột biến 3.7 mới là đột biến phổ biến nhất, kết quả đó phần nào phản ánh sự khác biệt tỷ lệ alen giữa các dân tộc người khác nhau [15].

Bên cạnh đó, đánh giá về kiểu đột biến gen beta globin và HbE cho thấy, đột biến cd26 (HbE) chiếm tỷ lệ cao nhất (74,1%), tiếp theo đó là các đột biến cd17, cd41/42.

Chỉ riêng 3 loại đột biến này đã chiếm trên 90% tổng số alen đột biến beta globin và HbE được phát hiện. Khi so sánh kết quả với nhiều nhóm tác giả trong nước, tỷ lệ đột biến hoàn toàn trùng khớp với các kết quả đã tuyên bố, như của tác giả Vũ Hải Toàn (2018) hay Trần Tuấn Anh (2016) [12, 16]. Tuy nhiên, nghiên cứu mới đây của tác giả Pingsen Zhao nghiên cứu trên 14524 người dân tại tỉnh Quảng Đông Trung Quốc cho thấy, Cd26 không phải là đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất, mà lại là đột biến IVS-II-654 (39,7%) và đột biến Cd41/42 (33,6%) chiếm tỷ lệ cao nhất [14].

Việc xác định các đột biến phổ biến ở người dân tộc Kinh Việt Nam có ý nghĩa quan trọng trong sàng lọc trước sinh. Với các tỷ lệ như trên, trong các trường hợp cần phải xác định đột biến gen ở nhóm nguy cơ cao (đặc biệt trong chẩn đoán trước sinh) mà các điều kiện khách quan và chủ quan không cho phép làm nhiều đột biến, thì những đột biến với tỷ lệ hay gặp trên sẽ được ưu tiên xác định trước, điều này làm giảm các chi phí cho đối tượng cần làm xét nghiệm [12].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 4245 học sinh dân tộc, kết quả cho thấy, học sinh ở tất cả các tỉnh, thành phố đều có tỷ lệ cao mang gen đột biến tổng hợp chuỗi globin, tỷ lệ này khác nhau giữa các địa phương. Cụ thể, tỷ lệ mang gen thalassemia của học sinh dân tộc Kinh là 9,8%, cao nhất ở Quảng Nam (15,9%) và thấp nhất ở Hà Nội (7,1%).

Đánh giá về đặc điểm mang gen theo thể bệnh, học sinh dân tộc Kinh chủ yếu mang gen bệnh alpha, chiếm 6,7% tổng số đối tượng nghiên cứu. Đột biến gen chủ yếu là đột biến SEA, chiếm 51,4% tổng số các đột biến gen alpha globin và đột biến cd26,

chiếm 74,1% tổng số các đột biến gen beta globin và HbE.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tổng cục thống kê**, Tổng điều tra Dân số và Nhà ở Việt Nam năm 2009, Nhà xuất bản Thống kê.
2. **Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân, Vũ Hải Toàn, Lê Xuân Hải, Nguyễn Ngọc Dũng, Dương Quốc Chính, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí (2016)**, Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 448, 169-176.
3. **Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, Liao C, Zhou M, Chen PY et al (2004)**, The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening, *Journal of Clinical Pathology*, 57, 517 – 522.
4. **Ne-Win (2012)**, Current situation in control strategies and health systems in Asia – Myanmar, *Thalassemia Reports 2012*, 2(s1):17.
5. **Pustika Amalia Wahidiyat (2015)**, Contry report: current situation of thalassemia management in Indonesia, 2nd Pan-Asian Conference on Haemoglobinnopathies 2015, Abstract book: 49.
6. **Chanane Wanapirak (2015)**, Prevention of thalassemia: Obstetric approaches, 2nd Pan-Asian Conference on Haemoglobinnopathies 2015, Abstract book: 61.
7. **TIF (2008)**, Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh thalassemia, Nhà xuất bản Y học.
8. **Nguyễn Công Khanh (1993)**, Tần số bệnh Hemoglobin ở Việt Nam, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 174 (số 8), 11 – 16.

9. **Trần Thị Thúy Minh (2015)**, Tỷ lệ mắc và kiểu hình gen bệnh alpha và beta thalassemia ở trẻ em dân tộc Êđê và M'ông tỉnh Đắk Lắk, Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
10. **Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013)**, Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia, Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
11. **Vũ Thị Bích Hương, Trần Tuấn Anh, Vũ Đình Hưng, Nguyễn Thị Quỳnh, Ninh Thị Thanh Thảo, Nguyễn Thị Thu Hà, Dương Quốc Chính (2016)**, Khảo sát tình trạng mang gen alpha thalassemia và chẩn đoán trước sinh cho những người đến tư vấn tại Trung tâm thalassemia Viện Huyết học – Truyền máu TW, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 448, tháng 11 – số chuyên đề, 53 – 59.
12. **Vũ Hải Toàn, Nguyễn Thị Thu Hà, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Ngọc Dũng, Lê Xuân Hải, Dương Quốc Chính (2018)**, Bước đầu phân tích một số chỉ số trong sàng lọc thalassemia cộng đồng, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 466, tháng 5 – số đặc biệt, 435 – 443.
13. **Wibhasiri Srisuwan, Thanusak Tatu (2013)**, Diagnosis of thalassemia carriers commonly found in Northern Thailand via a combination of MCV or MCH and PCR-based methods, Bulletin Chiang Mai Associated Medical Sciences, Vol. 46, 22 – 32.
14. **Pingsen Zhao, Hemin Wu, Ruiqiang Weng (2018)**, Molecular analysis of hemoglobinopathies in a large ethnic Hakka population in Southern China, Medicine (Baltimore), Vol.97(45).
15. **Raja Zahratul AZMA, Mpath, Aninoon Othman, Hafiza Alauddin et al (2014)**, Molecular characteristic of alpha thalassemia among patients diagnosed in UKM Medical Centre, Malaysian Journal of Pathology, 36(1), 27 – 32.
16. **Trần Tuấn Anh, Vũ Thị Bích Hương, Nguyễn Thùy Trang, Ninh Thị Thanh Thảo, Nguyễn Thị Quỳnh, Dương Quốc Chính (2016)**, Nghiên cứu tỷ lệ đồng hợp tử và dị hợp tử của một số đột biến trong bệnh beta thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 448, tháng 11 – số chuyên đề, 21 – 27.