

THỰC TRẠNG MANG GENE BỆNH ALPHA THALASSEMIA CỦA BỆNH NHI TẠI BỆNH VIỆN NHI THANH HÓA (2024 - 2025)

*Lê Thị Thùy Dương¹, Nguyễn Doãn Trường¹
Trần Ngọc Anh¹, Đỗ Lương Quyên¹, Trần Thị Hải Yến^{1,2*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định đặc điểm đột biến gene α -globin và đánh giá một số chỉ số xét nghiệm liên quan của bệnh nhi. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 457 bệnh nhi (BN) đến khám tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa năm 2014 - 2025 thực hiện kỹ thuật Multiplex PCR xác định đột biến gene α -globin có MCV < 85fL và/hoặc MCH < 28pg và kết quả điện di huyết sắc tố HbA2 < 3,5%. **Kết quả:** Có 188 BN (41,14%) mang gene đột biến. Nghiên cứu đã phát hiện được ba loại alen đột biến là -SEA (89,29%), $-\alpha 3.7$ (8,67%) và $-\alpha 4.2$ (2,04%). Các kiểu gene đột biến bao gồm --SEA/ $\alpha\alpha$ (88,83%), $-\alpha 3.7\alpha/\alpha\alpha$ (5,32%), $-\alpha 4.2\alpha/\alpha\alpha$ (1,6%), --SEA/ $-\alpha 3.7\alpha$ (0,53%), và --SEA/ $-\alpha 4.2$ (0,53%). Điện di huyết sắc tố của nhóm BN có kết quả xét nghiệm PCR dương tính và âm tính không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Thanh Hóa là địa phương có tỷ lệ lưu hành đột biến gene α -globin trong cộng đồng ở mức cao và đột biến --SEA là đột biến phổ biến nhất. Kết quả điện di huyết sắc tố không có giá trị trong sàng lọc các BN alpha thalassemia thể ẩn và thể nhẹ.

Từ khóa: Alpha thalassemia; Bệnh nhi; Multiplex PCR; Điện di huyết sắc tố.

CURRENT SITUATION OF ALPHA THALASSEMIA GENE CARRIERS AMONG PEDIATRIC PATIENTS AT THANH HOA PEDIATRIC HOSPITAL (2024 - 2025)

Abstract

Objectives: To identify alpha-globin gene mutations and evaluate related hematological parameters in pediatric patients. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was

¹Phân hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Thanh Hóa

²Bệnh viện Nhi Thanh Hóa

*Tác giả liên hệ: Trần Thị Hải Yến (tranthihaiyen@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 26/9/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 12/11/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i1.1718>

conducted on 457 pediatric patients presenting at Thanh Hoa Children's Hospital during 2024 - 2025, using Multiplex PCR to detect alpha-globin gene mutations with $MCV < 85\text{fL}$ and/or $MCH < 28\text{pg}$, and hemoglobin electrophoresis results showing $HbA_2 < 3.5\%$. **Results:** 188 (41.14%) carried alpha-globin gene mutations. Three mutant alleles were identified: $-\text{SEA}$ (89.29%), $-\alpha 3.7$ (8.67%), and $-\alpha 4.2$ (2.04%). The genotypes included $--\text{SEA}/\alpha\alpha$ (88.83%), $-\alpha 3.7\alpha/\alpha\alpha$ (5.32%), $-\alpha 4.2\alpha/\alpha\alpha$ (1.6%), $--\text{SEA}/-\alpha 3.7\alpha$ (0.53%), and $--\text{SEA}/-\alpha 4.2$ (0.53%). No statistically significant differences were observed in hemoglobin electrophoresis results between PCR-positive and PCR-negative patients. **Conclusion:** Thanh Hoa province exhibits a high prevalence of alpha-globin gene mutations in the community, with the $--\text{SEA}$ mutation being the most common. Hemoglobin electrophoresis has limited value in screening for silent and mild forms of alpha thalassemia.

Keywords: Alpha thalassemia; Pediatric patients; Multiplex PCR; Hemoglobin electrophoresis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Alpha thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi sự suy giảm hoặc thiếu hụt tổng hợp chuỗi α -globin trong phân tử hemoglobin (Hb) [1]. Bệnh xuất hiện ở tất cả các chủng tộc trên thế giới và phổ biến nhất ở các nước Đông Nam Á với tần suất mắc bệnh dao động ở mức 17,3 - 51,5%. Trong đó, Việt Nam chiếm tỷ lệ cao nhất, khoảng 51,5% [2]. Người bình thường có 4 gene α -globin trên hai nhiễm sắc thể (NST) 16 tương đồng ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), tổng hợp hai chuỗi α -globin trong phân tử Hb. Tùy theo số lượng gene α -globin bị đột biến và sự kết hợp giữa các alen đột biến của bệnh, biểu hiện lâm sàng của các thể bệnh khác nhau, nặng nhất là thể bệnh phù thai nhi Hb Bart's [1]. Trong đó, alpha thalassemia thể ẩn và thể nhẹ ở trẻ em chiếm đa số với đặc điểm không có triệu

chứng lâm sàng hoặc triệu chứng lâm sàng không điển hình hoặc biểu hiện muộn khi đã trưởng thành [3]. Vì vậy, việc sàng lọc, phát hiện sớm các BN mắc alpha thalassemia thể ẩn, thể nhẹ đóng vai trò vô cùng quan trọng nhằm điều trị bệnh sớm, hạn chế các biến chứng và tạo cơ sở cho tư vấn tiền hôn nhân.

Thanh Hóa là một trong các tỉnh có tỷ lệ người mắc bệnh alpha thalassemia cao nhất tại Việt Nam. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà (2021), ước tính tỷ lệ trẻ sinh ra mắc bệnh alpha thalassemia > 1.000 ca sinh/năm tại Thanh Hóa là khoảng 1,02% với tỷ lệ huyết sắc tố Bart, huyết sắc tố H lần lượt là 0,78% và 0,54% [4]. Kết quả công thức máu nghi ngờ biểu hiện thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc ($MCV < 85\text{fL}$ và/hoặc $MCH < 28\text{pg}$) là dấu hiệu gợi ý để sàng lọc bệnh thalassemia. Chỉ định thực hiện

xét nghiệm phát hiện đột biến gene thường chỉ áp dụng với các trường hợp BN có phát hiện các loại Hb bất thường hoặc thành phần Hb thay đổi. Mặc dù, đa số BN có gene bệnh alpha thalassemia thể ẩn và thể nhẹ thường có kết quả điện di huyết sắc tố nằm trong giới hạn bình thường [5]. Các hạn chế trong chẩn đoán, sàng lọc bệnh alpha thalassemia dẫn đến bỏ sót các thể bệnh ẩn, thể bệnh nhẹ có kết quả điện di huyết sắc tố bình thường. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm:

(1) *Xác định tỷ lệ các loại đột biến gene α -globin ở bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, giai đoạn 2024 - 2025;*

(2) *Đánh giá một số chỉ số hồng cầu - huyết sắc tố ở các BN mang đột biến gene α -globin.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 457 BN đến khám tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa có kết quả xét nghiệm công thức máu nghi ngờ mang gene bệnh alpha thalassemia.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN có kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu: $MCV < 85\text{fL}$ và/hoặc $MCH < 28\text{pg}$, được chỉ định làm xét nghiệm điện di huyết sắc tố và xét nghiệm xác định đột biến gene α -globin; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:* BN không có đầy đủ các chỉ số xét nghiệm cần thiết gồm MCH, MCV, kết quả xét nghiệm điện di huyết sắc tố và đột biến gene.

** Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Khoa Huyết học - Di truyền, Bệnh viện Nhi Thanh Hóa từ tháng 01/2024 - 3/2025.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

** Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu:*

Cỡ mẫu: Xác định cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu để ước tính tỷ lệ cụ thể trong dân số. Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{(1-p)p}{(\epsilon p)^2}$$

Trong đó, n: Cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu cần phải có; Z: Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% ($\alpha = 0,05$) tương đương với $Z = 1,96$; p: Tỷ lệ mang đột biến gene α -globin được sàng lọc bằng kỹ thuật GAP-PCR trong nghiên cứu của Bùi Quang Nghĩa và CS (2024), chọn $p = 0,684$ [6]; ϵ : Mức sai số tương đối chấp nhận, chọn $\epsilon = 0,075$.

Từ công thức trên, thay các giá trị tương ứng sẽ có cỡ mẫu tối thiểu cần có để thực hiện nghiên cứu là 316.

** Phương pháp chọn mẫu:* Thuận tiện.

** Công cụ nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin:*

Bước 1: Thu thập thông tin BN (mã BN, tuổi, giới tính).

Bước 2: Thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (đánh giá các chỉ số Hb, MCH, MCV). BN có kết quả xét nghiệm máu nghi ngờ (MCV < 85fL và/hoặc MCH < 28pg) tiếp tục được thực hiện điện di huyết sắc tố.

Bước 3: Thực hiện điện di huyết sắc tố (bằng kỹ thuật điện di mao quản). Chọn những BN có tỷ lệ HbA2 < 3,5%.

Bước 4: Thực hiện xét nghiệm phát hiện đột biến gene α -globin bằng phương pháp Multiplex PCR.

Bước 5: Thu thập các kết quả xét nghiệm theo bệnh án nghiên cứu.

* *Xử lý số liệu:* Các số liệu sau khi thu thập được lưu trữ và làm sạch trên phần mềm Google sheet. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu nghiên cứu được trình bày theo hai dạng chính là tỷ lệ phần trăm (%) và giá trị trung bình - độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Nhi Thanh Hóa. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Nhi Thanh Hóa cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

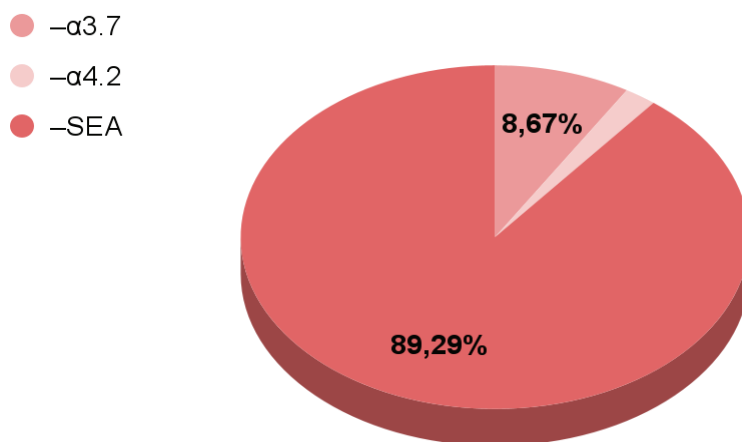
1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 457).

Đặc điểm	Giá trị (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	3,56 ± 3,01	
Giới tính		
Nam	308	67,40
Nữ	149	32,60
Kết quả Multiplex PCR		
Đột biến	188	41,14
Không đột biến	269	58,86

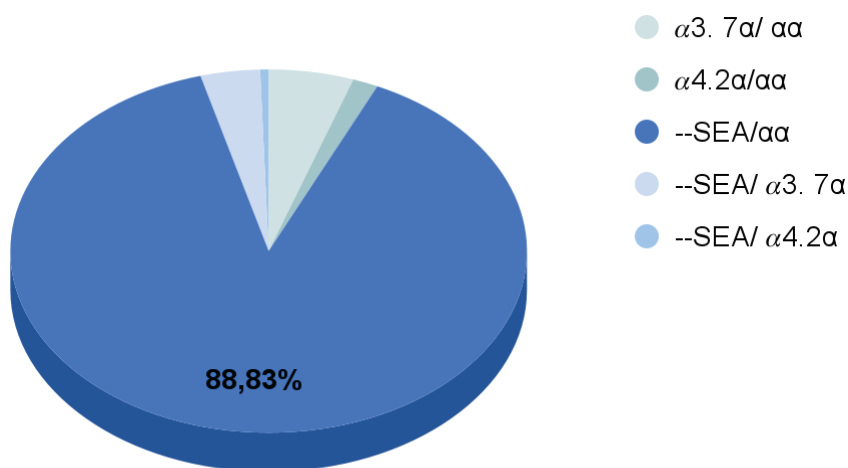
Trong tổng số 457 BN có kết quả công thức máu nghi ngờ mắc bệnh, có 308 BN nam, 149 BN nữ, chiếm lần lượt là 67,4% và 32,6%. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 3,56 $\pm$ 3,01. 188 trường hợp mang gene đột biến (41,14%), 269 BN không mang gene đột biến (58,86%).

2. Kết quả đột biến gene α -globin bằng kỹ thuật Multiplex PCR



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các loại alen đột biến (n = 188).

Phát hiện được ba loại đột biến -SEA, - $\alpha 3.7$ và - $\alpha 4.2$. Trong đó, đột biến -SEA chiếm đa số với 175 alen (89,29%). Tiếp theo là hai đột biến - $\alpha 3.7$ và - $\alpha 4.2$ lần lượt chiếm 8,67% và 2,04%.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các kiểu gene đột biến (n = 188).

Kiểu gene đột biến phổ biến nhất là --SEA/ $\alpha\alpha$ với 167 người (88,83%). Kiểu gene $\alpha^{3.7}\alpha/\alpha\alpha$ và $\alpha^{4.2}\alpha/\alpha\alpha$ lần lượt chiếm 5,32% và 1,6%. Có 7 trường hợp mang kiểu gene --SEA/ $\alpha^{3.7}$ chiếm 3,72%. Kiểu gene --SEA/ $\alpha^{4.2}$ ít gặp nhất (0,53%).

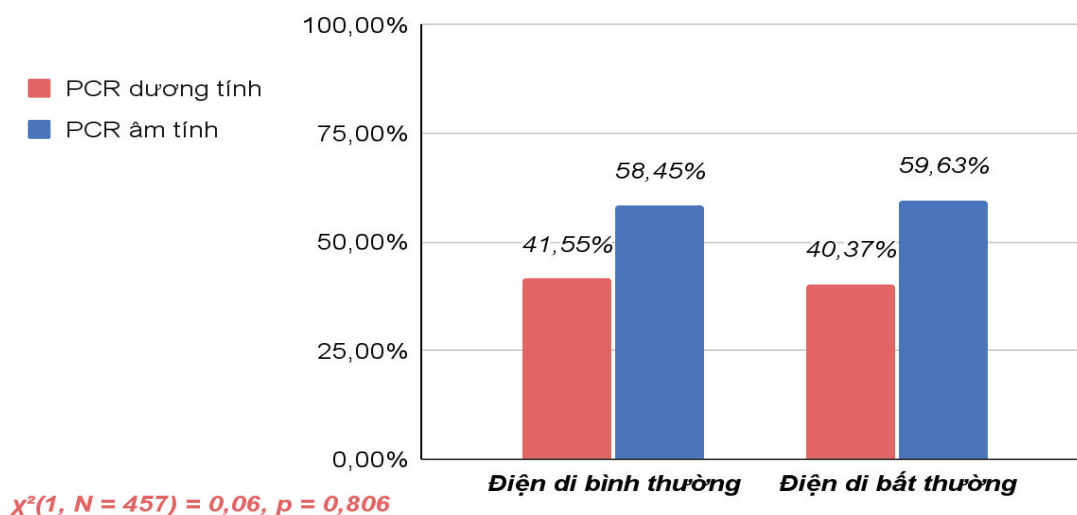
3. Kết quả một số chỉ số huyết học của BN

Bảng 2. Kết quả một số chỉ số huyết học của các nhóm BN.

Phân loại	Hb (g/L)	MCV (fl)	MCH (pg)	HbA1 (%)	HbA2 (%)
- α / $\alpha\alpha$	103,12 $\pm$ 10,5	62,48 $\pm$ 5,31	19,51 $\pm$ 2,32	95,39 $\pm$ 1,9	2,45 $\pm$ 0,46
--/ $\alpha\alpha$	105,37 $\pm$ 12,08	58,45 $\pm$ 3,96	18,63 $\pm$ 4,05	96,67 $\pm$ 1,62	2,37 $\pm$ 0,3
--/- α	90,71 $\pm$ 17,07	53,83 $\pm$ 8,01	16,27 $\pm$ 3,06	96,8 $\pm$ 0,77	1,9 $\pm$ 0,6
p	0,008	0,007	0,035	0,062	0,312

Giá trị của các chỉ số Hb, MCV, MCH giảm dần từ nhóm mất một gene đến nhóm mất ba gene có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả điện di huyết sắc tố giữa các nhóm BN mang đột biến gene không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Các BN mang đột biến mất một gene và hai gene α -globin đều thiếu máu mức độ nhẹ. Các BN mất ba gene α -globin thiếu máu mức độ nhẹ đến vừa.

4. Giá trị của kết quả điện di huyết sắc tố trong sàng lọc người mang gene bệnh alpha thalassemia



Biểu đồ 3. Kết quả điện di huyết sắc tố của các nhóm BN ($n = 457$).

Tỷ lệ BN phát hiện đột biến gene α -globin bằng phương pháp Multiplex PCR ở nhóm BN có kết quả điện di bình thường và bất thường lần lượt là 41,55% và 40,37%. Không có sự khác biệt trong kết quả Multiplex PCR giữa nhóm BN có kết quả điện di huyết sắc tố bình thường và bất thường.

BÀN LUẬN

Trong tổng số 457 BN tham gia nghiên cứu, tỷ lệ nam/nữ là khoảng 2/1, với độ tuổi trung bình là $3,56 \pm 3,01$. Thanh Hóa là một trong các tỉnh có tỷ lệ người bệnh mắc thalassemia cao nhất tại Việt Nam do đặc điểm là khu vực sinh sống của nhiều dân tộc với tỷ lệ kết hôn cận huyết cao, trình độ nhận thức và điều kiện kinh tế của người dân còn hạn chế [4]. Trong tổng số 457 BN có kết quả công thức máu nghi ngờ mắc bệnh, tỷ lệ BN mang gene bệnh alpha thalassemia xác định được là 41,14%. Kết quả này tương đồng với tỷ lệ đột biến gene alpha thalassemia được phát hiện trong nghiên cứu của Trần Thị Hải Yến và CS (2023) là 45,4% thực hiện tại cùng địa điểm nghiên cứu [7]. Tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ mang gene alpha thalassemia thu được trong nghiên cứu của Bùi Quang Nghĩa và CS (2024) tại Cần Thơ là 68,4% và nghiên cứu của Võ Thành Trí và CS (2022) là 71,1% [6, 8]. Sự khác biệt này do quy trình chọn mẫu giữa các nghiên cứu khác nhau. Cụ thể, trong nghiên cứu này, chúng tôi không loại trừ các trường hợp BN có kết quả công thức máu nghi ngờ được chẩn đoán thiếu máu - thiếu sắt dẫn đến cỡ mẫu nghiên cứu lớn hơn so với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu xác định được 3 loại đột biến gene tạo ra 5 kiểu gene khác nhau ở

các BN có công thức máu nghi ngờ mang gene đột biến. Trong 5 loại đột biến được sàng lọc bằng kỹ thuật Multiplex PCR, đột biến --SEA là đột biến phổ biến nhất, chiếm 89,29% tổng số đột biến được phát hiện. Tiếp theo là các đột biến $-\alpha 3.7$ và $-\alpha 4.2$ lần lượt chiếm 8,67% và 2,04%. Kết quả này cho thấy kết luận đột biến --SEA là loại đột biến gene alpha globulin có tỷ lệ lưu hành cao nhất tại khu vực Đông Nam Á là hợp lý [9]. Trong các trường hợp mang gene đột biến được xác định, tỷ lệ BN mang kiểu gene --SEA/ $\alpha\alpha$ chiếm đa số (88,83%), phù hợp với các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam [6, 8].

Tất cả BN mang đột biến gene α -globin đều thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc với mức độ thiếu máu từ nhẹ đến vừa. Giá trị của các chỉ số huyết học giảm dần theo số lượng gene α -globin bị đột biến. Sự khác biệt về Hb, MCV và MCH giữa các nhóm có số lượng gene α -globin đột biến khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tương tự với kết quả ghi nhận trong nghiên cứu của Haleh Akhavan-Niaki và CS (2012) khi so sánh các giá trị huyết học giữa nhóm mang 1 loại đột biến gene α -globin và nhóm mang 2 loại đột biến gene α -globin [10]. Từ kết quả nghiên cứu có thể kết luận các chỉ số Hb, MCV, MCH có giá trị trong dự đoán và phân biệt các kiểu gene alpha thalassemia đột biến.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh kết quả điện di huyết sắc tố của đối tượng nghiên cứu có kết quả PCR dương tính với đối tượng có kết quả xét nghiệm âm tính cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, điều này phù hợp với nghiên cứu của Haleh Akhavan-Niaki và CS tiến hành tại Iran [10]. Nếu quá trình sàng lọc không chỉ định xét nghiệm đột biến gene alpha thalassemia với các trường hợp có kết quả điện di huyết sắc tố bình thường sẽ bỏ sót các trường hợp mang gene đột biến alpha thalassemia.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy Thanh Hóa là địa phương có tỷ lệ lưu hành đột biến gene α -globin trong cộng đồng ở mức cao (41,14%) và đột biến -SEA là phổ biến nhất (88,83%). Kết quả điện di huyết sắc tố bình thường có thể bỏ sót các BN mang gene đột biến alpha thalassemia. Các chỉ số Hb, MCV, MCH có giá trị trong dự đoán và phân biệt các kiểu gene đột biến alpha thalassemia.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Thanh Hoá, lãnh đạo Khoa Huyết học - Di truyền, Bệnh viện Nhi Thanh Hoá và Phân hiệu Trường Đại học Y Hà Nội tại Thanh Hóa đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The α -thalassemias. PubMed. Accessed June 22, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25390741/>.
2. Goh LPW, Chong ETJ, Lee PC. Prevalence of alpha(α)-thalassemia in Southeast Asia (2010-2020): A meta-analysis involving 83,674 subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(20):7354. DOI: 10.3390/ijerph17207354.
3. Asghari Ahmadabad M, Pourreza N, Ramezanpour S, et al. An analysis of the distribution and spectrum of alpha thalassemia mutations in Rasht City, North of Iran. *Front Pediatr*. 2023; 11:1039148. DOI: 10.3389/fped.2023.1039148.
4. Hội Thalassemia Việt Nam. Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học hội thảo khoa học về bệnh Thalassemia. Truy cập ngày 22/6/2025. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/961/827>.
5. Molecular spectrum and chromatographic-haematological characterisation of alpha thalassemia minor ($-\alpha/-\alpha$), and alpha silent carriers ($-\alpha/-\alpha\alpha$). *medRxiv*. Posted May 2, 2023. Accessed June 22, 2025. DOI: 10.1101/2023.05.02.23289372v1.
6. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Ứng dụng kỹ thuật GAP-PCR trong phát hiện đột biến ở trẻ nghi ngờ mắc α -thalassemia tại Cần Thơ. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Truy cập ngày 22/6/2025. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/8652/7649>.

7. Bệnh viện Nhi Thanh Hóa. Khảo sát tần suất xuất hiện đột biến gen alpha globin thường gặp tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa năm 2022 - 2023. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. Cập nhật ngày 22/6/2025. <https://tapchinghiencuuynhoc.vn/index.php/tcncyh/article/view/3260/2300>.

8. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Ứng dụng kỹ thuật GAP-PCR phát hiện đột biến mất đoạn gen alpha globin tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Truy cập ngày 22/6/2025.

<https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/3429/3152>.

9. Genetic origin of α^0 -thalassemia (SEA deletion) in Southeast Asian populations and application to accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. PubMed. Accessed June 22, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381876/>.

10. Akhavan-Niaki H, Youssefi Kamangari R, Banihashemi A, et al. Hematologic features of alpha thalassemia carriers. *Int J Mol Cell Med*. 2012; 1(3):162-167.