

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GAP-PCR COMBINED WITH MALDI-TOF MASS SPECTROMETRY FOR SCREENING THALASSEMIA CARRIERS AMONG PREGNANT WOMEN AT HANOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Mai Trong Hung¹, Nguyen Canh Chuong¹, Dinh Thuy Linh¹, Trinh Thuy Duong¹, Nguyen Thi Thuy¹,
Nguyen Thi Thanh Ha¹, Nguyen Thi Van Anh¹, Vu Van De¹, Ta Thi Kim Hue¹, Nguy Thi Van¹, Nghiem Xuan Huynh¹,
Pham The Vuong^{1*}, Nguyen Tai Duc¹, Phung Thi Huong¹, Tang Hung Sang^{2,3}, Nguyen Hoai Nghia^{2,3},
Lam Tuan Thanh^{2,3}

¹Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital - 929 La Thanh, Lang ward, Hanoi, Vietnam

²Medical Genetics Institute - 186-188 Nguyen Duy Duong, Vuon Lai ward, Ho Chi Minh city, Vietnam

³Gene Solutions Company - 186-188 Nguyen Duy Duong, Vuon Lai ward, Ho Chi Minh city, Vietnam

Received: 26/11/2025

Revised: 08/12/2025; Accepted: 22/01/2026

ABSTRACT

Objective: Evaluating the effectiveness of gap-PCR combined with MALDI-TOF testing technique in detecting thalassemia carriers among pregnant women compared with red blood cell indices and hemoglobin electrophoresis.

Methods: A cross-sectional design was conducted on 476 pregnant women from January to October 2025. Participants underwent parallel screening using the traditional method (hematology indices and hemoglobin electrophoresis) and genetic testing with gap-PCR combined with MALDI-TOF.

Results: A total of 56/476 (11.8%) carriers were detected, including 7.6% alpha, 3.8% beta, and 0.4% combined alpha-beta mutations. Sensitivity and specificity of the traditional method were 92.9% and 86.7%, respectively, with PPV 48.1% and NPV 98.9%. Gap-PCR combined with MALDI-TOF demonstrated superior sensitivity (98.2%) and specificity (100%), with PPV 100% and NPV 99.8%.

Conclusion: Gap-PCR combined with MALDI-TOF provides high diagnostic accuracy and enables one-step screening, improving the efficiency of thalassemia carrier detection.

Keywords: Thalassemia, gap-PCR, MALDI-TOF, carrier screening.

*Corresponding author

Email: phamthevuong.hmu@gmail.com **Phone:** (+84) 349651121 **https://doi.org/10.52163/yhc.v67iCD1.4234**

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM GAP-PCR KẾT HỢP MALDI-TOF ĐỂ PHÁT HIỆN THAI PHỤ MANG GEN THALASSEMIA TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Mai Trọng Hưng¹, Nguyễn Cảnh Chương¹, Đinh Thúy Linh¹, Trịnh Thùy Dương¹, Nguyễn Thị Thủy¹, Nguyễn Thị Thanh Hà¹, Nguyễn Thị Vân Anh¹, Vũ Văn Độ¹, Tạ Thị Kim Huệ¹, Nguyễn Thị Vân¹, Nguyễn Xuân Huỳnh¹, Phạm Thế Vương^{1*}, Nguyễn Tài Đức¹, Phùng Thị Hương¹, Tăng Hùng Sang^{2,3}, Nguyễn Hoài Nghĩa^{2,3}, Lâm Tuấn Thanh^{2,3}

¹Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội - 929 La Thành, phường Láng, Hà Nội, Việt Nam

²Viện Di truyền y học - 186-188 Nguyễn Duy Dương, phường Vườn Lài, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Công ty Gene Solutions - 186-188 Nguyễn Duy Dương, phường Vườn Lài, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 26/11/2025

Ngày chỉnh sửa: 08/12/2025; Ngày duyệt đăng: 22/01/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của kỹ thuật xét nghiệm gap-PCR kết hợp MALDI-TOF trong phát hiện thai phụ mang gen thalassemia so với sàng lọc bằng tổng phân tích tế bào máu kết hợp điện di huyết sắc tố.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 476 thai phụ đến khám thai từ tháng 1-10 năm 2025. Đối tượng được thực hiện đồng thời hai phương pháp sàng lọc: truyền thống (công thức máu + điện di huyết sắc tố) và xét nghiệm gen bằng gap-PCR kết hợp MALDI-TOF.

Kết quả: 56/476 thai phụ (11,8%) mang đột biến gen thalassemia, trong đó mang gen alpha 7,6%, mang gen beta 3,8% và mang phối hợp alpha-beta 0,4%. Phương pháp truyền thống có độ nhạy 92,9%, độ đặc hiệu 86,7%, PPV 48,1% và NPV 98,9%. Phương pháp gap-PCR kết hợp MALDI-TOF có độ nhạy 98,2%, độ đặc hiệu 100%, PPV 100% và NPV 99,8%.

Kết luận: Gap-PCR kết hợp MALDI-TOF là kỹ thuật có độ chính xác cao, rút ngắn thời gian sàng lọc và phù hợp triển khai lâm sàng để phát hiện người mang gen bệnh thalassemia.

Từ khóa: Thalassemia, gap-PCR, MALDI-TOF, sàng lọc mang gen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (còn gọi là bệnh tan máu bẩm sinh) là một nhóm bệnh huyết sắc tố gây thiếu máu, tan máu di truyền. Ở người trưởng thành bình thường, thành phần huyết sắc tố chủ yếu là HbA (khoảng 98%) bao gồm hai chuỗi alpha và hai chuỗi beta. Bệnh thalassemia do đột biến gen chịu trách nhiệm tổng hợp chuỗi globin tương ứng, do đó phân loại thành hai thể bệnh chính là Alpha-thalassemia và Beta-thalassaemia; ngoài ra, có các thể phối hợp khác như thalassemia và bệnh huyết sắc tố. Đây là bệnh di truyền gen lặn phổ biến tại các quốc gia Địa Trung Hải, châu Phi, châu Á (trong đó có Việt Nam) [1]. Tại Việt Nam, bệnh thalassemia cũng như tình trạng mang gen bệnh phân bố ở tất cả các tỉnh, thành và các dân tộc trong cả nước, đặc biệt là các dân tộc thiểu số ở các tỉnh miền núi phía Bắc [2]. Theo nghiên cứu của Trần Danh Cường và cộng sự, tại Việt Nam tỷ lệ dân số mang gen bệnh Alpha-thalassemia là 10,73%; tỷ lệ mang gen bệnh Beta-thalassaemia là 2,24% và 0,29% bệnh nhân mang cả đột biến gen Alpha-thalassemia và Beta-thalassaemia [3].

Để giảm dần tỷ lệ trẻ sinh ra mắc bệnh thalassemia, công tác phòng ngừa dựa trên giáo dục sức khỏe, sàng lọc rộng rãi và tư vấn di truyền là phương pháp có chi phí thấp so với điều

trị và hiệu quả mang lại cao. Tại Việt Nam, Bộ Y tế ban hành Hướng dẫn sàng lọc người mang gen bệnh thalassemia được thực hiện theo từng bước: xét nghiệm công thức máu toàn phần và ferritin của thai phụ với cut-off MCV < 85,0 fL hoặc MCH < 28,0 pg được sử dụng để xác định người nguy cơ cao mang gen bệnh. Nếu MCV và MCH của thai phụ thấp thì đánh giá MCV, MCH của chồng. Nếu MCV và MCH của chồng giảm, tiếp tục xét nghiệm điện di huyết sắc tố. Dựa trên kết quả điện di, tiếp tục xét nghiệm phân tích đột biến gen [4]. Tuy nhiên, phương pháp sàng lọc bằng MCV, MCH và điện di huyết sắc tố có thể gặp một số hạn chế như tỷ lệ dương tính giả cao và có thể gặp âm tính giả. Bên cạnh đó, lưu đồ sàng lọc nhiều bước làm quá trình khám - tư vấn kéo dài, nhiều trường hợp không tiếp tục quy trình sàng lọc.

Hiện nay, kỹ thuật di truyền phân tử với độ nhạy và hiệu suất cao, có khả năng triển khai trên diện rộng đã và đang được ứng dụng rộng rãi trong việc tầm soát và phát hiện người lành mang gen bệnh thalassemia trong 1 lần xét nghiệm duy nhất. Hiệu năng và tính hiệu quả trên chi phí của công nghệ di truyền so với phương pháp truyền thống đã được chứng minh trong các nghiên cứu tại các nước trong khu vực. Zhao J và cộng sự (2020) khảo sát và so sánh độ nhạy,

*Tác giả liên hệ

Email: phamthevuong.hmu@gmail.com Điện thoại: (+84) 349651121 <https://doi.org/10.52163/yhc.v67iCD1.4234>

độ đặc hiệu của phương pháp xét nghiệm gen (NGS kết hợp gap-PCR) với phương pháp dựa trên chỉ số huyết học (MCV < 82 fL hoặc MCH < 27 pg và điện di hemoglobin phát hiện HbA2) khi tầm soát thalassemia cho hơn 944 cặp vợ chồng tại Quảng Đông, Trung Quốc [5]. Tỷ lệ phát hiện đột biến Alpha-thalassemia được báo cáo trong nghiên cứu này là 73,49% với phương pháp MCV-MCH và 65,12% với phương pháp điện di hemoglobin. Tương tự, tỷ lệ phát hiện đột biến Beta-thalassaemia lần lượt là 85,9% với MCV-MCH và 95,65% (66/69) với điện di hemoglobin. Tại Việt Nam, đến nay chưa có nghiên cứu nào sử dụng kỹ thuật xét nghiệm gen đầu tay để sàng lọc thalassemia thể ẩn. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát hiệu quả của xét nghiệm gen bằng phương pháp gap-PCR kết hợp MALDI-TOF so với phương pháp truyền thống dựa trên chỉ số huyết học (MCV-MCH) và điện di huyết sắc tố trong tầm soát thalassemia cho đối tượng thai phụ tại Việt Nam. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả kỹ thuật xét nghiệm gap-PCR kết hợp MALDI-TOF để phát hiện thai phụ mang gen thalassemia so với sàng lọc bằng tổng phân tích tế bào máu kết hợp điện di huyết sắc tố.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: phụ nữ mang thai 3 tháng đầu đến khám thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội; thai phụ chưa được xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán mang gen bệnh thalassemia trước đó; thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ: thai phụ đã có chẩn đoán xác định bệnh lý thalassemia hoặc mang gen bệnh thalassemia, thai phụ từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh 2 nhánh xét nghiệm đồng thời cho đối tượng nghiên cứu.
- Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức:

Với mục tiêu ước tính độ nhạy:

$$n_{se} = \frac{TP + FN}{P_{dis}} \quad TP + FN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times P_{se} \times (1 - P_{se})}{w^2}$$

Với mục tiêu ước tính độ đặc hiệu:

$$n_{sp} = \frac{FP + TN}{1 - P_{dis}} \quad FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times P_{sp} \times (1 - P_{sp})}{w^2}$$

Trong đó: độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm này sử dụng trong công thức tính cỡ mẫu trên dự đoán lần lượt là 0,99 và 0,99; w là độ rộng của khoảng tin cậy 95%, chọn w = 0,03 (3%); p là tỉ lệ bệnh thalassemia trong dân số, dự đoán p = 0,1 (10%).

Cỡ mẫu cần thiết $n = \max(n_{se}, n_{sp})$ nên chọn cỡ mẫu chung là n = 422.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 476 thai phụ tham gia toàn bộ nghiên cứu.

- Các biến số nghiên cứu: tuổi, giới, Hb, MCV, MCH, %HbA2, HbE. Đột biến gen β được phân loại thành các dạng β^0 , β^+ , β^E . Đột biến gen alpha được phân loại α^+ và α^0 .

- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: nghiên cứu từ tháng 1-10 năm 2025 tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

2.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Mẫu máu của thai phụ được thực hiện đồng thời theo 2 phương pháp sàng lọc:

- Sàng lọc chẩn đoán theo phương pháp truyền thống (theo Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01 tháng 7 năm 2022): xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi thực hiện trên hệ thống tự động DXH690 với ngưỡng cut-off MCV < 85,0 fL hoặc MCH < 28,0 pg. Nếu MCV và MCH thấp, điện di huyết sắc tố bằng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao (HPLC) trên máy Ultra2variant. Dựa trên kết quả điện di xét nghiệm phân tích đột biến gen bằng kỹ thuật Stripasssay của hãng Viennalab, Áo (21 đột biến alpha và/hoặc 22 đột biến beta), MLPA, giải trình tự gen khi nghi ngờ các đột biến hiếm.

- Sàng lọc bằng xét nghiệm gen gap-PCR kết hợp MALDI-TOF: thực hiện ngay lần lấy máu đầu tiên (cùng lúc xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của phương pháp truyền thống) trên hệ thống Mass Array (hãng Agiena, Hoa Kỳ) cho phép khảo sát 25 đột biến (7 đột biến alpha: -SEA, - $\alpha^3.7$, - $\alpha^4.2$, -THAI, CS, QS, WS; 18 đột biến beta: β^E , IVS I-5, CD14-15, CD41-42, -30, -29, CD27-28, IVS I-1, Cap+40-43, CAP+1, -32, CD71-72, CD43, -28, CD17, IVS II-654, CD31, IntM).

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0, so sánh độ chính xác của hai phương pháp bằng kiểm định McNemar.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

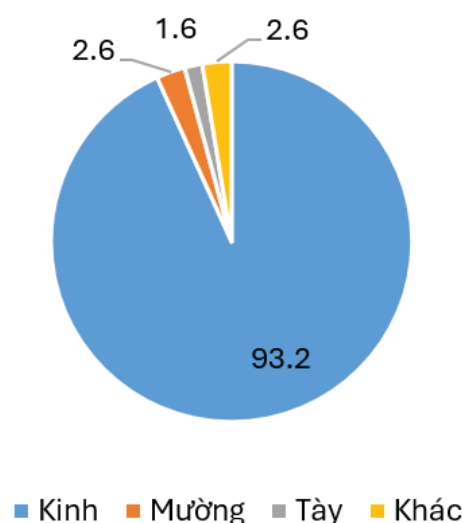
Thai phụ tự nguyện tham gia nghiên cứu bằng phiếu đồng thuận và được miễn phí toàn bộ xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán thalassemia theo cả hai phương pháp.

Nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học và không vì mục đích nào khác.

Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

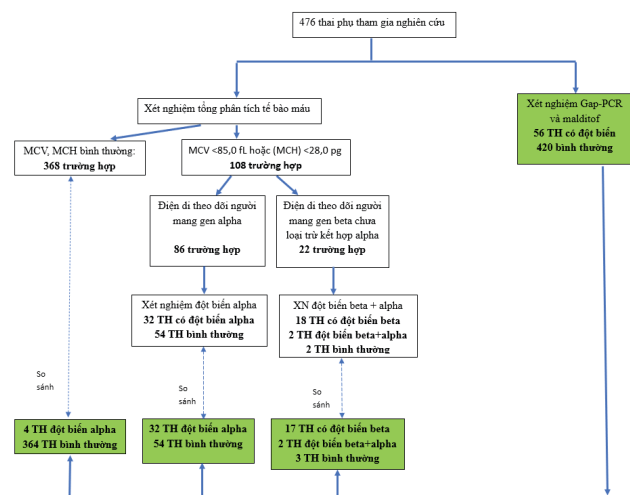


Hình 1. Đặc điểm về dân tộc của đối tượng tham gia nghiên cứu (n = 476)

Đối tượng trong nghiên cứu chủ yếu là dân tộc Kinh (93,2%), tiếp đến là dân tộc Mường (2,6%), Tày (1,6%).

Tuổi thai phụ trung bình là $29,2 \pm 2,45$ tuổi (từ 16-47 tuổi).

3.2 So sánh hiệu quả sàng lọc thalassemia bằng phương pháp truyền thống và phương pháp gap-PCR kết hợp MALDI-TOF



Hình 2. Kết quả sàng lọc thalassemia bằng hai phương pháp

Trong tổng số 476 thai phụ tham gia đầy đủ cả 2 phương pháp, kết quả phát hiện 56 thai phụ (11,8%) có đột biến gen thalassemia từ cả 2 phương pháp.

Bảng 1. Giá trị của xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán theo phương pháp truyền thống (công thức máu + điện di huyết sắc tố)

Kết quả xét nghiệm	Có đột biến	Không có đột biến	Tổng
Dương tính	52	56	108
Âm tính	4	364	368
Tổng	56	420	476

Giá trị của xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán theo phương pháp truyền thống (công thức máu + điện di huyết sắc tố): độ nhạy 92,9%; độ đặc hiệu 86,7%; giá trị của tiên đoán dương PPV 48,1%; giá trị của tiên đoán âm 98,9%; độ chính xác 87,4%.

4 trường hợp âm tính giả (MCV, MCH bình thường) là các trường hợp dị hợp tử α^0/α .

Bảng 2. Giá trị của xét nghiệm gap-PCR và MALDI-TOF

Kết quả xét nghiệm	Có đột biến	Không có đột biến	Tổng
Dương tính	55	0	55
Âm tính	1	420	421
Tổng	56	420	476

Giá trị của xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán bằng gap-PCR và MALDI-TOF: độ nhạy 98,2%; độ đặc hiệu 100%; giá trị của tiên đoán dương PPV 100%; giá trị của tiên đoán âm 99,8%; độ chính xác 99,8% (khác biệt có ý nghĩa thống kê so với phương pháp truyền thống $p < 0,001$).

1 trường hợp âm tính giả là đột biến mất đoạn gen beta, không có trong panel các đột biến xét nghiệm gap-PCR và MALDI-TOF.

3.3 Tỷ lệ mang gen bệnh thalassemia của thai phụ trong nghiên cứu

Bảng 3. Các dạng đột biến gen thalassemia của thai phụ trong nghiên cứu (n = 476)

Dạng đột biến		n	%
Mang gen alpha	$\alpha^0/\alpha\alpha$	13	2,7
	$\alpha\alpha^+/\alpha\alpha$	18	3,8
	$\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$	2	0,4
Mắc bệnh HbH	$\alpha^0/\alpha\alpha^+$	3	0,6
Mang gen beta	β^0/β	11	2,3
	β^E/β	6	1,3
	HPFH/ β	1	0,2
Mang gen alpha và mang gen beta	$\alpha^0/\alpha\alpha$ và β^0/β	1	0,2
Mắc bệnh alpha kết hợp mang gen beta	Aebart's (HbH + dị hợp HbE)	1	0,2
Không có đột biến		420	88,2

Tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen thalassemia là 11,9% bao gồm mang đột biến alpha (7,7%), mang đột biến beta (3,8%), mang cả đột biến alpha và beta (0,4%).

Bảng 4. Các allele đột biến của thai phụ trong nghiên cứu (n = 62)

Allen đột biến		n	%
Alpha	SEA	18	29,0
	3,7	19	30,6
	4,2	3	4,8
	Cs	2	3,2%
Beta	Cd26	7	11,3%
	Cd41/42	5	8,1
	Cd17	4	6,5
	Cd71/72	2	3,2
	IVSII-654	1	1,6
	HPFH	1	1,6

4. BÀN LUẬN

Hiện nay, việc quản lý bệnh thalassemia là sàng lọc người lành mang bệnh thalassemia dựa trên tiền sử gia đình, công thức máu, sắt huyết thanh và ferritin. Tuy nhiên, đây là một thách thức đối với các cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu và các vùng dân tộc thiểu số do hiểu biết hạn chế của dân số nói chung về bệnh thalassemia. Việc nhận định kết quả sàng lọc bằng công thức máu, điện di tương đối phức tạp với nhân viên y tế do nhiều lý do, bao gồm: một là việc hồng cầu nhỏ nhược sắc khó phân biệt do tình

trạng thiếu máu thiếu sắt đơn thuần hay vừa mang gen bệnh thalassemia vừa thiếu máu thiếu sắt, đặc biệt giai đoạn mang thai tỷ lệ thiếu sắt ở thai phụ cao; hai là việc điện di huyết sắc tố không phân biệt được tình trạng mang gen beta đơn thuần và mang gen beta kết hợp gen alpha; ba là bệnh lý thalassemia là bệnh lý di truyền gen lặn việc đánh giá nguy cơ sinh con mắc bệnh phải kết hợp đánh giá cả thai phụ và chồng/bạn tình. Hậu quả, việc sàng lọc người lành mang bệnh thalassemia bằng công thức máu, điện di thường thực hiện qua nhiều lần thăm khám, xét nghiệm cả vợ và chồng có thể gây ra tình trạng nhiều trường hợp không tiếp tục quy trình sàng lọc - chẩn đoán. Như vậy, việc xét nghiệm sàng lọc bằng xét nghiệm gen cho kết quả chính xác và nhanh chóng ngay trong 1 lần xét nghiệm giúp nâng cao hiệu quả của công tác sàng lọc người lành mang gen bệnh.

Về giá trị của phương pháp sàng lọc người mang gen bằng xét nghiệm gen có độ nhạy 98,2%; độ đặc hiệu 100%; giá trị của tiên đoán dương PPV 100%, giá trị của tiên đoán âm 99,8%. Các giá trị này đều cao hơn so với phương pháp truyền thống bằng xét nghiệm công thức máu và điện di với độ nhạy 92,9%; độ đặc hiệu 86,7%; giá trị của tiên đoán dương PPV là 48,1%, giá trị của tiên đoán âm là 98,9%. Trong nghiên cứu này, 4 trường hợp mang gen α^+ (dị hợp $\alpha 3.7$) có MCV và MCH bình thường. Nhìn chung, các báo cáo sử dụng MCV, MCH có thể bỏ sót các đột biến biến dạng α^+ hoặc mang gen HBE. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự, các đột biến nhẹ α^+ và βE có thể có chỉ số MCV và MCH trong giới hạn bình thường (MCV > 85 fL và MCH > 28 pg) với tỷ lệ là 16,3% và 8,3% ở α^+ và 2,8% và 1,4% ở βE [6]. Theo nghiên cứu của Mai Trọng Hưng và cộng sự, chỉ số MCV ≥ 85 fl gặp 11/71 đối tượng (15,5%) ở nhóm $-\alpha/\alpha$ và 1/21 đối tượng (4,8%) ở nhóm $\alpha Ta/\alpha$; với chỉ số MCH ≥ 28 pg gặp 7/71 đối tượng (9,9%) ở nhóm $-\alpha/\alpha$ và 2/21 đối tượng (9,5%) ở nhóm $\alpha Ta/\alpha$ [7]. Để tránh bỏ sót các đột biến thalassemia, có thể sử dụng ngưỡng cut-off MCV, MCH tăng lên, tuy nhiên việc này đồng nghĩa với làm giảm giá trị của tiên đoán dương tính, tăng đáng kể tỉ lệ dương tính giả, gây lo lắng cho bệnh nhân và tốn kém thời gian và tiền bạc cho các xét nghiệm tiếp theo; điều này là cơ sở cho phát triển các kĩ thuật sàng lọc một bước bằng xét nghiệm gen. Hạn chế của việc xét nghiệm trực tiếp đột biến gen thalassemia là thường không đạt tỷ lệ phát hiện 100% do có thể bỏ sót các đột biến hiếm gặp không có trong panel khảo sát. Đặc biệt các đột biến mất đoạn trong gen thường không phát hiện được qua xét nghiệm giải trình tự - nền tảng được sử dụng ngày càng nhiều trong sàng lọc người lành mang gen bệnh. Trong bệnh thalassemia, các đột biến dạng mất đoạn, lặp đoạn tương đối phổ biến trong Alpha-thalassemia (ví dụ mất đoạn SEA, mất đoạn 4.2, mất đoạn 3.7, mất đoạn THAI, 3.7 triplication (anti-3.7)). Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng xét nghiệm gen bằng việc kết hợp gap-PCR và MALDI-TOF cho phép khảo sát 25 đột biến (7 đột biến alpha: -SEA, - $\alpha 3.7$, - $\alpha 4.2$, -THAI, CS, QS, WS; 18 đột biến beta: βE , IVS I-5, CD14-15, CD41-42, -30, -29, CD27-28, IVS I-1, Cap+40-43, CAP+1, -32, CD71-72, CD43, -28, CD17, IVS II-654, CD31, IntM). 1 trường hợp đột biến HPFH không được phát hiện bằng kĩ

thuật này do đây là đột biến mất đoạn trên gen HBB. Phạm Trinh Trúc Phượng và cộng sự cũng báo cáo tỷ lệ allen đột biến mất đoạn HBB chiếm 0,7% các allen đột biến tìm thấy ở người bệnh Beta-thalassaemia [8].

Đối tượng nghiên cứu đến khám và làm xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán xác định đột biến gen thalassemia đa số là thai phụ không có thiếu máu trên lâm sàng hoặc thiếu máu mức độ nhẹ, không phụ thuộc vào truyền máu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 3 trường hợp mắc bệnh HbH thể mất đoạn, và 1 trường hợp AEBart's (HbH+ dị hợp HBE). Cả 4 trường hợp đều có mức độ thiếu máu trung bình và không phụ thuộc truyền máu. Tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen thalassemia là 11,8% bao gồm mang đột biến alpha (7,6%), mang đột biến beta (3,8%), mang cả đột biến alpha và beta (0,4%). Tỷ lệ mang gen Alpha-thalassemia cao hơn mang gen Beta-thalassaemia tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự trên 413 người khỏe mạnh, tới tư vấn về bệnh thalassemia tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học - Truyền máu trung ương, được xác định mang gen bệnh, tỷ lệ mang gen alpha, beta, kết hợp lần lượt là 54,7%, 41,4% và 3,9% [6]. Trong số allen đột biến trên gen alpha, đột biến -SEA và - $\alpha 3.7$ hay gặp nhất với tỷ lệ 29% và 30,6%, tiếp theo là các đột biến - $\alpha 4.2$ và HbCs. Trong số allen đột biến trên gen beta, phổ biến nhất là Codon 26, Codon 17 và Codon 41/42 với tỷ lệ lần lượt là 11,3; 8,1 và 6,5%. Các đột biến phổ biến này cũng được báo cáo trong các nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự [6], Nguyễn Khắc Hân Hoan [9], Ngô Diễm Ngọc và cộng sự [10]. Việc xây dựng các panel đột biến gen Alpha-thalassaemia và Beta-thalassaemia trên quần thể người Việt là cần thiết nhằm tránh bỏ sót các đột biến thường gặp trong quần thể nếu áp dụng sàng lọc gen 1 bước.

5. KẾT LUẬN

Giá trị của xét nghiệm sàng lọc bằng gap-PCR và MALDI-TOF: độ nhạy 98,2%; độ đặc hiệu 100%; giá trị của tiên đoán dương PPV 100%, giá trị của tiên đoán âm 99,8%. Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm gap-PCR và MALDI-TOF đầu tay để sàng lọc thalassemia thể ẩn có độ chính xác cao hơn so với sàng lọc bằng công thức máu và điện di huyết sắc tố, rút ngắn thời gian, nâng cao hiệu quả sàng lọc.

Dựa trên kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị ứng dụng lâm sàng phương pháp xét nghiệm gen để sàng lọc người mang gen bệnh thalassemia trong bối cảnh phát triển mạnh của các kĩ thuật di truyền.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Williams T.N, Weatherall D.J. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2 (9): a011692. doi: 10.1101/cshperspect.a011692.
- [2] Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Triệu Vân và cộng sự. Tổng quan thalassemia, thực trạng, nguy cơ và giải pháp kiểm soát bệnh thalassemia ở Việt Nam. Tạp chí Y học Việt Nam, 2021, 502 (số chuyên đề): 3-16. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/issue/view/19>.

- [3] Tran D.C, Dang A.L et al. Prevalence of thalassemia in the Vietnamese population and building a clinical decision support system for prenatal screening for thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2023, 15 (1): e2023026. doi: 10.4084/MJHID.2023.026.
- [4] Bộ Y tế, Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01 tháng 7 năm 2022 về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị một số bệnh lý huyết học. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-1832-QĐ-BYT-2022-tai-lieu-huong-dan-chan-doan-dieu-tri-benh-ly-huyet-hoc-520596.aspx>.
- [5] Zhao J, Li J et al. Combined use of gap-PCR and next-generation sequencing improves thalassaemia carrier screening among premarital adults in China. *J Clin Pathol*, 2020, 73: 488-492. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206339.
- [6] Nguyễn Thị Thu Hà, Ngô Mạnh Quân và cộng sự. Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen bệnh thalassemia đến tư vấn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2021, 502 (số chuyên đề): 112-119. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/issue/view/19>.
- [7] Mai Trọng Hưng, Đinh Thúy Linh. Đặc điểm một số chỉ số huyết học và thành phần hemoglobin của thai phụ và chồng làm xét nghiệm đột biến gen Alpha-thalassemia tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2025, 549 (2): 95-100. doi: 10.51298/vmj.v549i2.13767.
- [8] Phạm Trịnh Trúc Phương, Dương Quốc Chính và cộng sự. Xác định các biến thể gen HBB ở người bệnh Beta-thalassaemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2024, 183 (10): 11-18. doi: 10.52852/tcncyh.v183i10.2882
- [9] Nguyễn Khắc Hân Hoan. Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia. Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2013.
- [10] Ngô Diễm Ngọc, Lý Thị Thanh Hà, Ngô Thị Tuyết Nhung và cộng sự. Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh Alpha và Beta-thalassaemia trên các thai phụ nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2015, 434, 83-92.

