

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO** **BỘ Y TẾ**  
**VIỆN SÓT RẾT – KÝ SINH TRÙNG – CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG**

**DỊCH TỄ LÂM SÀNG, BIẾN THỂ GEN  
THALASSEMIA GÂY TAN MÁU BẨM SINH Ở CÁC  
CẶP VỢ CHỒNG ĐẾN KHÁM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ  
SẢN TRUNG ƯƠNG,  
KẾT QUẢ ỨNG DỤNG TRÍ TUỆ NHÂN TẠO  
TRONG SÀNG LỌC TRƯỚC SINH**

Chuyên ngành: Dịch tễ học  
Mã số: 9720117

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hà Nội - 2023**

**Công trình được hoàn thành tại cơ sở đào tạo sau đại học  
Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương**

Cán bộ hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Tuấn Hưng
2. PGS.TS. Nguyễn Thị Trang

Phản biện 1: PGS. TS. Đoàn Huy Hậu

Tên đơn vị công tác: Học viện Quân y

Phản biện 2: PGS. TS. Lê Xuân Hùng

Tên đơn vị công tác: Đại học Y tế Công cộng

Phản biện 3: GS. TS. Trần Quốc Kham

Tên đơn vị công tác: Bộ Y tế

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện,  
Hội đồng họp tại Viện sốt rét – Ký sinh trùng - Côn trùng Trung  
ương vào hồi 8 giờ 00 Ngày 01 tháng 02 năm 2024

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện quốc gia
- Thư viện Viện sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tan máu bẩm sinh (Thalassemia) là bệnh đơn gen di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường phổ biến nhất trên thế giới. Năm 2018, khoảng 5,2% người dân mang gen bệnh Thalassemia, 1,1% các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con mắc rối loạn huyết sắc tố và 2,7/1000 trường hợp thụ thai bị ảnh hưởng<sup>1</sup>. Ở Việt Nam, khoảng 7-10% dân số mang gen bệnh, 20.000 người bị Thalassemia thể nặng và mỗi năm có khoảng trên 2.000 trẻ sinh ra bị mắc Thalassemia<sup>2</sup>. Đặc biệt, bệnh có tính chất phân bố theo vùng địa lý và dân tộc.

Nguyên nhân gây bệnh thalassemia là do đột biến gen quy định tổng hợp chuỗi globin dẫn đến mất cân bằng các loại chuỗi globin, tạo nên bất thường về huyết sắc tố, làm giảm chất lượng hồng cầu. Thalassemia là bệnh phòng được và chữa được. Để phòng bệnh, cần sàng lọc để biết chính xác loại đột biến và đặc điểm lâm sàng của bệnh. Hiện nay, với sự phát triển nhanh chóng của trí tuệ nhân tạo, các hệ thống hỗ trợ ra quyết định lâm sàng (clinical decision support system) được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Trong sàng lọc người mang gen thalassemia, trí tuệ nhân tạo góp phần cải thiện chất lượng và độ chính xác của việc phát hiện, phân loại và chẩn đoán trước sinh thalassemia từ việc phân tích đồng thời nhiều chỉ số huyết học, kết hợp với tiền sử gia đình, tiền sử sản khoa, góp phần làm tăng giá trị sàng lọc, ngoài ra còn có khả năng phân tích dữ liệu lớn, tự động giúp đẩy nhanh thời gian trả kết quả và giảm sự ảnh hưởng bởi trình độ chuyên môn và kinh nghiệm của các bác sĩ trong việc đánh giá kết quả. Tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, các nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng, sàng lọc trước sinh bệnh Thalassemia cũng như ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong sàng lọc phát hiện gen bệnh trên cả vợ và chồng còn hạn chế. Từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Dịch tễ lâm sàng, biến thể gen Thalassemia gây tan máu bẩm sinh ở các cặp vợ chồng đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và kết quả ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong sàng lọc trước sinh”** với 2 mục tiêu sau:

**1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng, biến thể gen Thalassemia gây tan máu bẩm sinh ở các cặp vợ chồng đến khám và sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2022;**

**2. Đánh giá kết quả ứng dụng phần mềm hệ tri thức chuyên gia và phần mềm học máy trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.**

## NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

1. *Mô tả một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng ở các cặp vợ chồng đến khám và sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2022;*
2. *Nhận xét các biến thể gen Thalassemia liên quan tan máu bẩm sinh ở nhóm bệnh nhân trên*
3. *Đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của phần mềm hệ trí thức chuyên gia và phần mềm học máy trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh.*

## PHẠM VI NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tập trung vào việc phân tích và đánh giá đặc điểm dịch tễ lâm sàng, biến thể gen Thalassemia gây tan máu bẩm sinh, ứng dụng hai phần mềm trí tuệ nhân tạo là phần mềm hệ trí thức chuyên gia và phần mềm học máy trong sàng lọc gen gây bệnh Thalassemia ở thai phụ và chồng khám tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương trong khoảng thời gian từ 2012 đến 2022.

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Mô tả chi tiết về đặc điểm dịch tễ lâm sàng và phân bố các biến thể gen tan máu bẩm sinh trong cộng đồng thai phụ và chồng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 2012 đến 2022.
2. Xác định các đặc trưng di truyền phổ biến, giúp hiểu rõ hơn về tình trạng biến thể gen và hỗ trợ quyết định chăm sóc sức khỏe thai phụ.
3. Lần đầu tiên tại Việt Nam sử dụng phần mềm trí tuệ nhân tạo trong sàng lọc người mang gen tan máu bẩm sinh. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của phần mềm hệ trí thức chuyên gia và phần mềm học máy, giúp xác định ưu nhược điểm để tối ưu hóa quy trình sàng lọc và đưa ra quyết định chăm sóc sức khỏe thai phụ và thai nhi hiệu quả.

## Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

### Ý nghĩa khoa học:

- Cung cấp thông tin chi tiết về sự phổ biến và phân bố các biến thể gen Thalassemia ở thai phụ và chồng khám sàng lọc trước sinh, giúp mở rộng kiến thức về tình hình mang gen và mắc bệnh tan máu bẩm sinh ở Việt Nam.
- Mô tả đặc điểm dịch tễ lâm sàng của những cặp vợ chồng tham gia sàng lọc, tạo nền tảng cho các nghiên cứu sâu hơn về sức khỏe thai nhi và người mẹ.

### Giá trị thực tiễn:

- Hỗ trợ quyết định chăm sóc sức khỏe: Cung cấp thông tin chi tiết về tình trạng biến thể gen tan máu bẩm sinh của các thai phụ và chồng, hỗ trợ quyết định về chăm sóc sức khỏe, đặc biệt là trong quá trình thai nghén.
- Tối ưu hóa quy trình sàng lọc: Đánh giá kết quả của phần mềm trí tuệ nhân tạo, giúp tối ưu hóa quy trình sàng lọc và đưa ra lựa chọn công nghệ phù hợp nhất trong thực tế.

## CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 115 trang được chia thành các phần sau: Đặt vấn đề (2 trang); Tổng quan tài liệu (32 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (16 trang); Kết quả (32 trang); Bàn luận (30 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang).

Luận án có 38 bảng, 12 hình và 120 tài liệu tham khảo.

### CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Dịch tễ học bệnh *Thalassemia* trên thế giới và Việt Nam

Bệnh *Thalassemia* có mặt ở hầu hết các quốc gia trên thế giới, đặc biệt là Địa Trung Hải, Bắc Phi, Ấn Độ, Trung Quốc và Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam<sup>3</sup>. Thể  $\alpha$ -*thalassemia* là loại đột biến phổ biến nhất trong các thể *Thalassemia*, chúng xuất hiện ở hầu hết mọi quần thể, đặc biệt là những người gốc Á, một số khu vực của Trung Quốc và Đông Nam Á với tỷ lệ mang gen khoảng 22,6%<sup>4</sup>. Tỷ lệ mang gen  $\beta$ -*thalassemia* khoảng 1,5% dân số thế giới (khoảng 80 - 90 triệu người mang gen bệnh). Tỷ lệ này đặc biệt cao ở nhiều nước thuộc khu vực Địa Trung Hải như Ả rập Xê út là 10%, Hy Lạp là 8% và Italy là 4,8%<sup>5,6</sup>.

Tại Việt Nam, tỷ lệ mang gen *Thalassemia* dao động từ 3,5% - 28% tùy từng dân tộc và khu vực địa lý<sup>7-9</sup>. Năm 2017, tỷ lệ mang gen chung ở các dân tộc trên toàn quốc là 13,8%. Trong đó, tỷ lệ mang gen  $\alpha^0$ -*thalassemia* cao nhất ở một số dân tộc như Xinh Mun (18,5%), Lự (16,4%), Mường (16,1%)<sup>10</sup>. Tỷ lệ mang gen  $\alpha^+$ -*thalassemia* cao ở các dân tộc Raglay (85,2%), Tà Ôi (63,3%), Bru Vân Kiều (62%)<sup>10</sup>.  $\beta$ -*thalassemia* thường gặp ở người dân tộc ít người miền Bắc như dân tộc Mường. Tỷ lệ người mang gen  $\beta^0$ -*thalassemia* cao tại một số dân tộc như Giáy (11,5%), Sán Chay (9,8%), La Ha (9,5%)<sup>10</sup>.

#### 1.2. Ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong sàng lọc trước sinh *Thalassemia*

Có hai phần mềm trí tuệ nhân tạo được ứng dụng trong sàng lọc trước sinh *Thalassemia* là phần mềm học máy và phần mềm hệ tri thức chuyên gia:

##### 1.2.1. Ứng dụng phần mềm hệ tri thức chuyên gia

Trong sàng lọc trước sinh bệnh *Thalassemia*, hệ tri thức chuyên gia được xây dựng từ cơ sở tri thức chứa các tập luật dưới dạng IF-THEN dựa trên các chỉ số huyết học và sinh hoá máu (công thức máu, ferritin, sắt huyết thanh và phân tích thành phần huyết sắc tố). Các chuyên gia sẽ cung cấp cho máy tri thức về sự kết hợp giữa các chỉ số trên là phản ánh nguy cơ cao hay thấp mang gen *Thalassemia* của thai phụ, chồng thai phụ và thai nhi, từ đó máy có thể đưa ra kết luận khi nhập dữ liệu mới từ bệnh nhân thực tế.

##### 1.2.2. Ứng dụng phần mềm học máy

Phần mềm học máy có nhiệm vụ của thuật toán là xây dựng một mô hình toán học từ một tập hợp dữ liệu chứa cả đầu vào và đầu ra mong muốn. Trong đó, dữ liệu đầu vào và các chỉ số huyết học và sinh hoá máu giống phần mềm tri thức

chuyên ra, dữ liệu đầu ra là nguy cơ cao hoặc thấp mang gen Thalassemia ở thai phụ hoặc chồng.

### 1.3. Đánh giá giá trị của hai phần mềm ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong sàng lọc trước sinh Thalassemia

Mỗi hệ thống khi được thiết kế trước khi đưa vào áp dụng đều cần được kiểm soát và đánh giá một cách chặt chẽ để đảm bảo tính chính xác và cho hiệu quả tối ưu nhất.

*Bảng 1.1. Kết luận của hệ thống sàng lọc Thalassemia bằng trí tuệ nhân tạo*

		Kết quả gán nhãn	
		Có đột biến	Không có đột biến
Kết luận của hệ thống	Nguy cơ cao	True positive (TP)	False positive (FP)
	Nguy cơ thấp	False negative (FN)	True negative (TN)

Để đánh giá giá trị của hệ thống cần dựa trên các chỉ số bao gồm: độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính. Các chỉ số được tính toán theo công thức sau:

$$\text{Độ chính xác tổng quát (Accuracy)} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

$$\text{Độ nhạy} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$\text{Giá trị dự báo dương tính} = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$\text{Giá trị dự báo âm tính} = \frac{TN}{TN + FN}$$

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Thai phụ và chồng đến khám và sàng lọc trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương ở bất kỳ tuổi thai nào, không phân biệt thai thứ mấy.

- Thai phụ và chồng có kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và/hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh Thalassemia/có người mang gen Thalassemia.

- Thai phụ và chồng có nguy cơ cao (kết quả xét nghiệm thiếu máu/tiền sử gia đình liên quan đến Thalassemia) được tiến hành điện di Hemoglobin, xét nghiệm gen để có kết quả xác định. Các trường hợp nguy cơ thấp hoặc kết quả đột biến gen không phát hiện ở thời điểm hiện tại cần đánh giá kết quả sau sinh con.

### 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- *Địa điểm nghiên cứu:* Bệnh viện Phụ sản Trung ương

- *Thời gian nghiên cứu:* Từ năm 2012 đến năm 2022

### 2.3. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh (Case series) là các cặp vợ chồng khám sàng lọc thalassemia với hai phương thức là hồi cứu (2012 -2020) và tiền cứu (2020 – 2022).

- Mục tiêu 2: Nghiên cứu thực nghiệm trên nhóm đối tượng khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, đánh giá kết quả sàng lọc bằng hai phần mềm AI.

#### 2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 1 được tính bằng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ trong quần thể:  $n = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times \frac{p(1-p)}{(p \times \epsilon)^2} = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times \frac{(1-p)}{p \times \epsilon^2}$

Thực tế thu thập được 2584 đối tượng là 1292 cặp vợ chồng đến khám thai tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 2 được tính bằng công thức: TP, FN, TN, FP lần lượt là số dương tính thật, âm tính giả, âm tính thật và dương tính giả.

$$TP + FN = Z_{\alpha}^2 \frac{p_{se}(1-p_{se})}{\omega^2} \quad ; \quad TN + FP = Z_{\alpha}^2 \frac{p_{sp}(1-p_{sp})}{\omega^2}$$

Cỡ mẫu để đánh giá độ nhạy tính theo công thức:  $n_1 = \frac{TP+FN}{p}$

Cỡ mẫu để đánh giá độ đặc hiệu tính theo công thức:  $n_2 = \frac{TN+FP}{1-p}$

Thay vào hai công thức trên, kết quả thu được  $n_1 = 207$  và  $n_2 = 43$ . Thực tế thu thập được cỡ mẫu là 244 đối tượng.

#### 2.5. Nội dung nghiên cứu

Lựa chọn bệnh án của các thai phụ và chồng đến sàng lọc Thalassaemia tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 2012 đến 2022, các đối tượng nghiên cứu phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sẽ được thực hiện xét nghiệm huyết học, sinh hoá máu và điện di hemoglobin, gồm các chỉ số: RBC, HGB, HCT, MCH, MCV, MCHC, RDW, ferritin huyết thanh, sắt huyết thanh, điện di hemoglobin và tiền sử Thalassaemia của thai phụ. Những đối tượng có nguy cơ cao mang gen thalassaemia được tiến hành xét nghiệm gen bằng kỹ thuật Strip Assay để phân tích đặc điểm gen. Từ đó, lựa chọn các đối tượng nghiên cứu đưa vào phần mềm hệ tri thức chuyên gia và phần mềm học máy để phân tích kết quả. Từ đó, xác định nguy cơ mắc Thalassaemia, thể bệnh Thalassaemia và kết luận tình trạng huyết học.

#### 2.6. Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Các biến số và chỉ số mục tiêu 1:

+ Thông tin chung của vợ và chồng: Tuổi, tuổi thai, dân tộc

+ Các chỉ số máu: RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW

+ Các chỉ số xét nghiệm sinh hoá: sắt huyết thanh, ferritin huyết thanh

+ Nhóm biến kết quả điện di huyết sắc tố: HbA1, HbA2, HbE, HbF, Hb Bart's, Hb khác

+ hóm biến xác định gen thalassaemia bằng phần mềm Strip Assay

- Các biến số và chỉ số cho mục tiêu 2: Nguy cơ mắc, kết luận mạng gen  $\alpha$  hoặc  $\beta$  được đưa ra bởi phần mềm, kết luận thiếu máu được đưa ra bởi phần mềm, phân loại kích thước hồng cầu, các giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính và độ chính xác của phần mềm.

## 2.7. Quá trình nghiên cứu

*Bước 1:* Thu thập hồ sơ bệnh án đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

*Bước 2:* Nhập dữ liệu là các kết quả xét nghiệm của thai phụ và chồng thai phụ bao gồm các chỉ số: RBC, HGB, HCT, MCH, MCV, MCHC, RDW, ferritin huyết thanh, sắt huyết thanh và điện di hemoglobin; kết quả xác định gen thalassemia bằng kỹ thuật Strip Assay và tiền sử sinh con mắc thalassemia hoặc phù thai hoặc gia đình có người mang gen thalassemia.

*Bước 3:* Sử dụng phần mềm trí tuệ nhân tạo để phân tích kết quả, hệ thống phần mềm trí tuệ nhân tạo được sử dụng trong nghiên cứu này bao gồm phần mềm học máy và phần mềm hệ tri thức chuyên gia do nhóm nghiên cứu của PGS.TS. Trần Danh Cường, PGS.TS. Nguyễn Thị Trang và cộng sự xây dựng từ đề tài cấp nhà nước “*Nghiên cứu ứng dụng trí tuệ nhân tạo tầm soát một số bất thường bẩm sinh hay gặp tại Việt Nam*” thuộc chương trình KC4.0/19-25 đã nghiệm thu năm 2023.

*Bước 4: Đánh giá phần mềm:* dựa trên các chỉ số: độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác. So sánh với kết quả xét nghiệm đột biến gen (tiêu chuẩn vàng) đang được sử dụng hiện nay.



### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng, biến thể gen tan máu bẩm sinh ở các cặp vợ chồng đến khám và sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2022

##### 3.1.1. Tỷ lệ mang gen Thalassemia

Nghiên cứu sàng lọc trước sinh tại bệnh viện Phụ sản Trung Ương từ năm 2012 đến 2022 có 1292 cặp vợ chồng thu được kết quả sau:

*Bảng 3.1. Tỷ lệ người mang gen Thalassemia được sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (n =2584)*

	Vợ (n <sub>1</sub> = 1292)		Chồng (n <sub>2</sub> = 1292)		Tổng (n = 2584)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Alpha thalassemia	230	17,8	228	17,65	458	17,72
Beta thalassemia	21	1,62	20	1,55	41	1,59
Phối hợp alpha và beta Thalassemia	9	0,7	8	0,62	17	0,66
Alpha/HbE	8	0,62	2	0,16	10	0,39
Beta/HbE	0	0	1	0,08	1	0,04
HbE	6	0,46	14	1,16	20	0,77
Không mang gen	48	3,72	56	4,33	104	4,03
Không cần làm xét nghiệm	970	75,08	963	74,54	1933	74,8
<b>Tổng</b>	<b>1292</b>	<b>100</b>	<b>1292</b>	<b>100</b>	<b>2584</b>	<b>100</b>

Có 970 thai phụ và 963 người chồng có nguy cơ thấp không cần thực hiện xét nghiệm gen chẩn đoán bệnh Thalassemia. Các trường hợp còn lại được xét nghiệm gen chẩn đoán Thalassemia cho thấy, ở cả 2 nhóm, tỷ lệ mang gen phổ biến nhất đều là  $\alpha$ -thalassemia với 230/1292 trường hợp chiếm 17,8% ở thai phụ và 228/1292 trường hợp chiếm 17,65% tổng số người chồng. Theo sau là tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thalassemia ở cả thai phụ và chồng lần lượt là 1,62% và 1,55%. Các gen khác ít phổ biến hơn gồm nhóm mang phối hợp gen  $\alpha$  và  $\beta$ -thalassemia và  $\alpha$ /HbE. Đã phát hiện 6 thai phụ và 14 người chồng có mang gen HbE.

*Bảng 3.2. Tỷ lệ cả hai vợ chồng cùng mang gen Thalassemia được sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương*

Mang gen gây bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Alpha thalassemia	210	16,25
Beta thalassemia	20	1,5
Phối hợp alpha và beta Thalassemia	8	0,6
<b>Tổng</b>	<b>238</b>	<b>18,35</b>

Có 210 cặp vợ chồng cùng mang gen gây bệnh  $\alpha$ -thalassemia chiếm tỷ lệ

16,25%, 20 cặp vợ chồng cùng mang gen bệnh  $\beta$ -thalassemia chiếm 1,5% và có 8 cặp vợ chồng cùng mang gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia (0,6%).

*Bảng 3.3. Phân bố các loại đột biến gen  $\alpha$ -thalassemia ở thai phụ và chồng đến sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương*

Loại đột biến	Vợ		Chồng	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
$-\alpha^{3.7}$	6	2,38	5	2,1
$-\alpha^{4.2}$	4	1,59	5	2,1
-- <sub>SEA</sub>	235	93,25	221	92,86
-- <sub>THAI</sub>	3	1,2	1	0,42
Anti $-\alpha^{3.7}$	2	0,79	4	1,68
$\alpha 2$ INT CD [T>C]	0	0	1	0,42
$\alpha 2$ CD125 [CTG>CCG](HbQs)	2	0,79	0	0
$\alpha 2$ CD142 [TAA>CAA](HbCs)	0	0	1	0,42
Đột biến khác	0	0	0	0
Tổng	252	0	238	0

Có 252 đột biến  $\alpha$ -thalassemia ở thai phụ và 238 đột biến  $\alpha$ -thalassemia được phát hiện ở người chồng, trong đó đột biến phổ biến nhất ở các cặp vợ chồng này là dị hợp tử --SEA, chiếm tỉ lệ 93,25% ở thai phụ và 92,86% tổng số đột biến ở người chồng. Tiếp theo đó là các đột biến dị hợp tử  $-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{4.2}$ ,  $\alpha 2$  CD142 [TAA>CAA], anti  $\alpha^{3.7}$ ,... Đặc biệt ở người chồng phát hiện thấy 4 trường hợp Anti  $-\alpha^{3.7}$  ở dạng dị hợp. Tất cả các alen đột biến còn lại đều ở dạng dị hợp tử.

*Bảng 3.4. Phân bố các loại đột biến gen  $\beta$ -thalassemia ở thai phụ và chồng đến sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương*

Loại đột biến	Thai phụ		Chồng	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
-28 [A>G]	1	3,45	0	0
Cap+1 [A>C]	1	3,45	0	0
cd 17 [A>T]	10	34,48	10	27,78
cd 26 [G>A] HbE	6	20,69	15	41,67
IVS 1.1 [G>T]	1	3,45	1	2,78
cd 41/42 [-TTCT]	5	17,24	8	22,22
cd 71/72 [+A]	3	10,34	2	5,56
cd 95 [+A]	0	3,45	0	0
IVS 2.654 [C>T]	1	3,45	0	0
Đột biến khác	0	0	0	0
Tổng	28	100	36	100

Trong số các loại đột biến được phát hiện ở cả 2 vợ chồng, 2 đột biến phổ biến nhất đều là CD17 [A>T], CD26 [G>A] HbE, sau đó đến CD41/42 [+A] và CD71/72 [+A]. Các đột biến -28 [A>G], Cap+1 [A>C], cd 95 [+A] và IVS 2.654 [C>T] được phát hiện ở người vợ với mỗi loại đột biến 1 trường hợp.

### 3.1.2. Một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng trên những người mang gen bệnh tan máu bẩm sinh

Bảng 3.5. Phân bố khu vực của các đột biến  $\alpha$ -thalassemia trên thai phụ đến sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (n=247)

Khu vực Đột biến	Đồng bằng Bắc bộ, số lượng (%)	Đồng Bắc Bộ, số lượng (%)	Tây Bắc Bộ, số lượng (%)	Bắc Trung Bộ, số lượng (%)	Khu vực khác, số lượng (%)
$-\alpha^{3.7}$	1 (1,1)	2 (2,6)	0 (0)	2 (4,6)	0 (0)
$-\alpha^{4.2}$	3 (3,4)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
--SEA	81 (91)	70 (92,2)	35 (100)	42 (93)	2 (100)
--THAI	2 (2,2)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti- $\alpha^{3.7}$	0 (0)	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
$\alpha 2cd125$ [CTG >CCG]	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)
Tổng (247)	89 (100)	76 (100)	35 (100)	45 (100)	2 (100)

Kiểu đột biến  $\alpha$ -thalassemia phổ biến nhất là -SEA: cả 4 vùng với ĐBBB chiếm 91%, ĐBB chiếm 92,2%, TBB chiếm 100%, BTB chiếm 93%. Các chủng phổ biến tiếp theo  $-\alpha^{3.7}$  và  $-\alpha^{4.2}$ . Thấp nhất là -THAI và  $\alpha 2 cd125$  [CTG>CCG] đều có 3 trường hợp. Trong đó, -THAI gồm 2 trường hợp tại ĐBBB và 1 trường hợp tại ĐBB,  $\alpha 2 cd125$  [CTG>CCG] gồm 2 trường hợp tại ĐBBB và 1 tại BTB. Anti- $\alpha^{3.7}$  có 2 trường hợp chiếm 2,6% tại khu vực ĐBB.

Bảng 3.7. Phân bố khu vực của các đột biến  $\beta$ -thalassemia trên thai phụ đến sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (n=27)

Khu vực Đột biến	Đồng bằng Bắc bộ, số lượng (%)	Đồng Bắc Bộ, số lượng (%)	Tây Bắc Bộ, số lượng, (%)	Bắc Trung Bộ, số lượng (%)	Khu vực khác, số lượng (%)
-28 [A>G]	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cap+1 [A>C]	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
cd 17 [A>T]	2 (23,3)	5 (45,4)	0 (0)	3 (75)	0 (0)
cd 26 [G>A] HbE	2 (23,3)	1 (9,1)	2 (66,7)	1 (25)	0 (0)
IVS 1.1[G>T]	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



		(%)			(%)	(%)	g (%)	(%)
$\alpha^{3.7}$	3 (2,025)	0	0	1 (5,9)	0	1 (20)	0	0
$\alpha^{4.2}$	3 (2,025)	1 (3,1)	0	0	0	0	0	0
--SEA	137 (92,6)	30 (93,8)	19 (95)	15 (88,2 )	12 (100)	4 (80)	7 (100)	6 (100)
--THAI	2 (1,34)	0	0	1 (5,9)	0	0	0	0
Anti- $\alpha^{3.7}$	1 (0,67)	1 (3,1)	0	0	0	0	0	0
$\alpha 2$ CD125 [CTG>CCG] (HbQs)	2 (1,34)	0	1 (5)	0	0	0	0	0
Đột biến khác	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng (n=247)	148 (100)	32 (100)	20 (100)	17 (100)	12 (100)	5 (100)	7 (100)	6 (100)

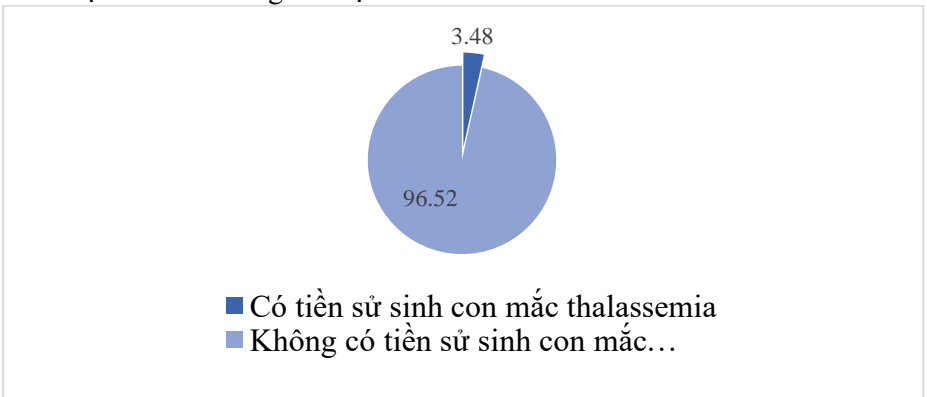
Trong các loại đột biến  $\alpha$  – thalassemia ở thai phụ mang gen, phổ biến nhất là đột biến –SEA, phát hiện ở các dân tộc đều trên 80%. Trong đó, tỷ lệ cao nhất là dân tộc Nùng, Sán Diu (100%), dân tộc Thái, Mường, Kinh đều có tỷ lệ mang gen trên 90%. Hai đột biến có tỉ lệ thấp nhất là anti –  $\alpha^{3.7}$  và HbQs. Đột biến anti –  $\alpha^{3.7}$  : 01 thai phụ ở dân tộc Kinh (0,67%) và 01 người dân tộc Mường (3,1%). Đột biến HbQs: 02 trường hợp, dân tộc Kinh, chiếm 1,34% và 1 trường hợp dân tộc Tày (5%). Các đột biến khác cũng chưa phát hiện trường hợp nào. Sau đột biến --SEA, các đột biến lần lượt phổ biến hơn là:  $\alpha^{3.7}$  (5 thai phụ);  $\alpha^{4.2}$  (4 người); --THAI và HbQs (3 người).

*Bảng 3.12. Phân bố dân tộc của các đột biến  $\beta$ -thalassemia trên thai phụ đến sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (n = 27)*

Dân tộc	Kinh số lượng (%)	Mườn g số lượng (%)	Tày số lượng (%)	Thái số lượng (%)	Nùng số lượng (%)	Dao số lượng (%)	Sán Diu số lượng (%)	Khác số lượng (%)
- 28[A>G]	1 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0

Cap+1 [A>C]	1 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0
cd17 [A>T]	7 (38,6)	1 (100)	0	1 (50)	1 (100)	0	0	0
Cd26 [G>A] HbE	5 (27,8)	0	0	1 (50)	0	0	0	0
IVS 1.1 [G>T]	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0
cd 41/42 [-TTCT]	0	0	3 (75)	0	0	0	0	1 (100)
cd 71/72 [+A]	3 (16,8)	0	0	0	0	0	0	0
IVS 2.654 [C>T]	1 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0
Tổng (n=27)	18	1	4	2	1	0	0	1

Trong số 1292 thai phụ đến sàng lọc, sau khi các thai phụ có nguy cơ cao được tiến hành xét nghiệm gen chẩn đoán bệnh Thalassemia, phát hiện được 8 loại đột biến  $\beta$ -thalassemia Trong đó, đột biến cd 17 [A>T] là loại đột biến phổ biến nhất. Các dân tộc có tỷ lệ mắc loại đột biến này cao nhất là người Mường và Nùng (100%), sau đó lần lượt là người Thái (50%), người Kinh (38,6%). Đột biến cd 26 [G>A] HbE có tỉ lệ cao thứ hai chiếm 50% ở dân tộc Thái và 27,8% ở dân tộc Kinh. Đột biến cd 41/42 [-TTCT] có tỉ lệ cao thứ ba gặp ở dân tộc Tày (75%) và 1 trường hợp thuộc dân tộc khác. Các đột biến còn lại có tỉ lệ ngang nhau, mỗi dân tộc xuất hiện 1 cá thể mang các đột biến đó.



Hình 3.1. Tiền sử sinh con mang gen Thalassemia của các cặp vợ chồng tham gia sàng lọc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (n = 1292)

Trong số 1292 cặp vợ chồng đến sàng lọc bệnh Thalassemia, số cặp vợ chồng có tiền sử sinh con mang gen Thalassemia là 3,48%, số cặp vợ chồng không có tiền sử sinh con mang gen Thalassemia là 96,52%.

*Bảng 3.13. Trung bình các chỉ số công thức máu ở thai phụ mang gen  $\alpha$ -thalassemia (n = 274)*

Chỉ số CTM	Đột biến tại 1 gen (n <sub>1</sub> =7)	Đột biến 2 gen (n <sub>2</sub> =230)	Đột biến 3 gen (n <sub>3</sub> =7)	$\alpha$ thalassemia /HbE (n <sub>4</sub> =8)	P
RBC (T/l)	4,7 ± 0,32	4,94 ± 0,49	4,8 ± 0,81	4,76 ± 0,46	0,33
HGB (g/l)	118 ± 9,55	105,65 ± 8,86	89,56 ± 11,22	97,63 ± 17,27	0,00
HCT (l/l)	0,35 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,31 ± 0,02	0,31 ± 0,05	0,00
MCV (fL)	75,67 ± 4,90	67,65 ± 4,33	66,04 ± 8,45	64,63 ± 6,12	0,00
MCH (pg)	25,18 ± 2,53	21,45 ± 1,22	18,88 ± 2,35	20,38 ± 2,50	0,00
MCHC (g/l)	332,22 ± 15,48	318,19 ± 11,86	287,22 ± 22,04	317,38 ± 21,67	0,00
RDW (%)	13,80 ± 1,93	15,92 ± 3,06	22,59 ± 3,80	15,94 ± 3,97	0,00

Trong số 274 thai phụ mang gen  $\alpha$ -thalassemia, có 7 trường hợp đột biến 1 gen, 230 trường hợp đột biến 2 gen, 7 trường hợp đột biến 3 gen và 8 trường hợp đột biến  $\alpha$  thalassemia /HbE. Khi so sánh các chỉ số CTM giữa các thể  $\alpha$ -thalassemia, nhận thấy, với chỉ số MCV, nhóm thai phụ có đột biến tại 1 gen  $\alpha$  có giá trị trung bình cao nhất (75,67 ± 4,90), thấp nhất là nhóm kiểu gen phối hợp  $\alpha$ -thalassemia/HbE (64,63 ± 6,12). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Chỉ số RDW nhóm đột biến tại 1 gen thấp nhất (13,80 ± 1,93), sau đó là nhóm đột biến tại 2 gen (15,92 ± 3,06) và nhóm kiểu gen phối hợp  $\alpha$ -thalassemia/HbE (15,94 ± 3,97), cao nhất là nhóm đột biến tại 3 gen (22,59 ± 3,80) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Sự khác biệt về chỉ số RBC trung bình giữa các nhóm thai phụ mang gen  $\alpha$ -thalassemia không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

*Bảng 3.14. Trung bình các chỉ số công thức máu ở người chồng mang gen  $\alpha$  thalassemia (n = 238)*

Chỉ số CTM	Đột biến tại 1 gen(n <sub>1</sub> =14)	Đột biến 2 gen(n <sub>2</sub> =22)	Đột biến 3 gen (n <sub>3</sub> =2)	$\alpha$ thalassemia /HbE (n <sub>4</sub> =2)	P
RBC (T/l)	5,63 ± 0,39	6,44 ± 0,43	6,55 ± 1,17	6,35 ± 0,41	0,00
HGB (g/l)	143 ± 13,95	137,13 ± 8,18	112,5 ± 10,25	136 ± 5,66	0,00
HCT (l/l)	0,44 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,39 ± 0,01	0,42 ± 0,03	0,01
MCV (fL)	78,59 ± 7,23	67,96 ±	60,33 ±	66,3 ± 0,00	0,00

		4,63	9,72		
MCH (pg)	25,44 ± 2,64	21,33 ± 1,46	17,4 ± 1,47	21,45 ± 0,49	0,00
MCHC (g/l)	323,53 ± 12,61	314,24 ± 10,88	291,25 ± 23,64	323 ± 7,07	0,00
RDW (%)	13,91 ± 2,77	16 ± 3,81	21,18 ± 2,50	16,4 ± 2,12	0,01

Trong số 238 người chồng mang gen  $\alpha$ -thalassemia, có 14 trường hợp đột biến 1 gen, 220 trường hợp đột biến 2 gen, 2 trường hợp đột biến 3 gen và 2 trường hợp đột biến  $\alpha$  thalassemia /HbE. Nhóm người chồng có đột biến tại 3 gen có chỉ số RBC trung bình cao nhất ( $6,55 \pm 1,17$ ) sau đó là nhóm đột biến tại 2 gen ( $6,44 \pm 0,43$ ), thấp nhất là nhóm đột biến tại 1 gen ( $5,63 \pm 0,39$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Về 2 chỉ số MCH và MCHC, nhóm người chồng đột biến tại 1 gen có giá trị trung bình cao nhất (lần lượt là  $25,44 \pm 2,64$ ,  $323,53 \pm 12,61$ ), sau đó là nhóm kiểu gen phối hợp  $\alpha$ -thalassemia/HbE (lần lượt là  $21,45 \pm 0,49$ ,  $323,00 \pm 7,07$ ) và nhóm đột biến tại 2 gen (lần lượt là  $21,33 \pm 1,46$ ,  $314,24 \pm 10,88$ ), thấp nhất là nhóm đột biến tại 3 gen (lần lượt là  $17,40 \pm 1,47$ ,  $291,25 \pm 23,64$ ) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Nhóm người chồng đột biến tại 1 gen có chỉ số RDW trung bình thấp nhất ( $13,91 \pm 2,77$ ), sau đó là nhóm đột biến tại 2 gen ( $16 \pm 3,81$ ) và nhóm kiểu gen phối hợp  $\alpha$ -thalassemia/HbE ( $16,4 \pm 2,12$ ), cao nhất là nhóm đột biến tại 3 gen ( $21,18 \pm 2,50$ ) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

*Bảng 3.15. Trung bình các chỉ số công thức máu ở thai phụ mang gen các thể  $\beta$  thalassemia*

Kiểu gen Chỉ số	$\beta\beta^+$	$\beta\beta^0$	$\beta^0\beta^0$	Bệnh HbE	p
RBC (T/l)	4,78 ± 0,4	4,89 ± 0,64	5,44	4,49 ± 0,39	0,05
HGB (g/l)	108,25 ± 10,5	99,48 ± 10,64	104	112,4 ± 9,84	0,00
HCT (l/l)	0,33 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,32	0,33 ± 0,03	0,11
MCV (fL)	69,60 ± 5,59	63,93 ± 4,58	59,4	73,83 ± 6,61	0,00
MCH (pg)	22,71 ± 1,71	20,48 ± 1,5	19,1	25,07 ± 2,17	0,00
MCHC (g/l)	326,75 ± 8,96	320,49 ± 13,09	322	340,1 ± 11,05	0,00
RDW (%)	15,07 ± 0,82	16,96 ± 3,21	17	14,48 ± 1,5	0,01

Nhóm thai phụ có kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE có chỉ số HGB



trung bình và MCHC trung bình cao nhất (lần lượt là  $112,4 \pm 9,84$ ,  $340,1 \pm 11,05$ ), sau đó là nhóm kiểu gen  $\beta\beta^+$  (lần lượt là  $108,25 \pm 10,5$ ,  $326,75 \pm 8,96$ ), thấp hơn là nhóm kiểu gen  $\beta^0\beta^0$  (lần lượt là  $104$ ;  $322$ ), thấp nhất là nhóm kiểu gen  $\beta\beta^0$  (lần lượt là  $99,48 \pm 10,64$ ,  $320,49 \pm 13,09$ ) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Các chỉ số MCV, MCH trung bình ở các nhóm thai phụ mang gen  $\beta$ -thalassemia, cao nhất là nhóm thai phụ kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE (lần lượt là  $73,83 \pm 6,61$ ,  $25,07 \pm 2,17$ ), thấp nhất là nhóm kiểu gen  $\beta^0\beta^0$  (lần lượt là  $59,4$ ;  $19,1$ ), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Ở các nhóm thai phụ mang gen  $\beta$ -thalassemia, nhóm thai phụ kiểu gen  $\beta^0\beta^0$  có chỉ số RDW trung bình cao nhất ( $17$ ), sau đó là nhóm kiểu gen  $\beta\beta^0$  ( $16,96 \pm 3,21$ ), thấp hơn là nhóm kiểu gen  $\beta\beta^+$  ( $15,07 \pm 0,82$ ) và thấp nhất là nhóm có kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE ( $14,48 \pm 1,5$ ) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Sự khác biệt chỉ số RBC và HCT trung bình giữa các nhóm thai phụ mang gen  $\beta$ -thalassemia không có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

*Bảng 3.16. Trung bình các chỉ số công thức máu ở người chồng các thể  $\beta$ -thalassemia (n = 36)*

	$\beta\beta^0$	$\beta$ -thalassemia/HbE	p
RBC (T/l)	$6,31 \pm 0,62$	$6 \pm 0,48$	0,11
HGB (g/l)	$128,43 \pm 12,73$	$142,93 \pm 12,11$	0,00
HCT (l/l)	$0,41 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,04$	0,10
MCV (fL)	$66,03 \pm 8,2$	$71,8 \pm 7,74$	0,04
MCH (pg)	$20,37 \pm 1,41$	$23,98 \pm 2,87$	0,00
MCHC (g/l)	$315,67 \pm 16,62$	$333,93 \pm 15,77$	0,00
RDW (%)	$17,7 \pm 5,5$	$14,69 \pm 1,55$	0,06

Trung bình các chỉ số trên công thức máu tế bào máu ngoại vi cho thấy tình trạng hồng cầu nhỏ, nhược sắc ở các nhóm người chồng mang gen  $\beta$ -thalassemia với MCV trung bình  $< 80$  fl, MCH trung bình  $< 28$  pg.

Nhóm người chồng có kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE có các chỉ số HGB, MCV, MCH, MCHC trung bình lần lượt là  $142,93 \pm 12,11$ ;  $71,8 \pm 7,74$ ;  $23,98 \pm 2,87$ ,  $333,93 \pm 15,77$ , cao hơn nhóm có kiểu gen dị hợp tử  $\beta\beta^0$  (lần lượt là  $128,43 \pm 12,73$ ;  $66,03 \pm 8,2$ ;  $20,37 \pm 1,41$ ;  $315,67 \pm 16,62$ ) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Chỉ số RDW trung bình ở nhóm người chồng có kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE là  $14,69 \pm 1,55$ , thấp hơn nhóm có kiểu gen dị hợp tử  $\beta\beta^0$  ( $17,7 \pm 5,5$ ) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Sự khác biệt chỉ số RBC và HCT trung bình giữa các nhóm người chồng mang gen  $\beta$ -thalassemia không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

*Bảng 3.20 Tỷ lệ thai phụ mang gen bệnh theo các phương pháp sàng lọc (n = 62)*

	Không	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	Hbe	Phối	Tổng
--	-------	----------	---------	----------	-----	------	------

	mang gen			/HbE		hợp $\alpha$ và $\beta$	
MCV < 85 hoặc MCH < 28	26 (41,94)	28 (45,16)	6 (9,68)	1 (1,61)	1 (1,61)	0	62 (100)
MCV < 85 hoặc MCH < 28 và thiếu sắt	6 (5,66)	86 (81,13)	4 (3,77)	5 (4,72)	2 (1,89)	3 (2,83)	106 (100)
MCV < 85 hoặc MCH < 28 và sắt bình thường	14 (9,27)	115 (76,16)	11 (7,28)	2 (1,32)	3 (1,99)	6 (3,97)	151 (100)
MCV < 85 hoặc MCH < 28 và thừa sắt	0	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)

Trong 62 thai phụ có MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg, có 28 thai phụ (45,16%) mang gen  $\alpha$ -thalassemia, không mang gen bệnh là 26 người chiếm 41,94%. Nhóm người mang gen  $\beta$ -thalassemia và HbE có tổng cộng 7 trường hợp. Không có trường hợp nào mang các gen phối hợp. Với MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg đi kèm với thiếu sắt, đa số các trường hợp đều mang gen bệnh  $\alpha$ -thalassemia với tỉ lệ cao là 81,13%. Nhóm thai phụ không mang gen thalassemia chiếm 5,66%. Với MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg đi kèm với tình trạng sắt bình thường, chiếm đa số vẫn là bệnh  $\alpha$ -thalassemia với 76,17%. Nhóm thai phụ không mang gen thalassemia chiếm 9,27%. 100% các trường hợp có MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg đi kèm với thừa sắt đều mang gen  $\alpha$ -thalassemia.

*Bảng 3.21. Tỉ lệ người chồng mang gen bệnh theo các phương pháp sàng lọc (n = 80)*

	Không mang gen	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$ /HbE	Hbe	Phối hợp $\alpha$ và $\beta$	Tổng
MCV < 85 hoặc MCH < 28	19 (23,7)	46 (57,5)	8 (10)	1 (1,25)	3 (3,75)	3 (3,75)	80 (100)
MCV < 85 hoặc MCH < 28 và thiếu sắt	6 (8,96)	52 (77,6)	2 (2,99)	1 (1,49)	4 (5,97)	2 (2,99)	67 (100)
MCV < 85 hoặc MCH < 28 và sắt bình thường	4 (2,67)	126 (84)	10 (6,67)	0	7 (4,67)	3 (2)	150 (100)
MCV < 85 hoặc MCH < 28 và thừa sắt	0	3 (100)	0	0	0	0	3 (100)

Trong 80 người chồng có MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg, có 46 người (57,5%) mang gen *Thalassemia*, không mang gen bệnh là 19 người chiếm 23,75%. Nhóm người chồng mang gen  $\beta$ -*thalassemia* chiếm 10%, nhóm bệnh HbE và phối hợp  $\alpha$  và  $\beta$  đều có tỉ lệ là 3,75%.

Với MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg đi kèm với thiếu sắt, tỷ lệ mang gen bệnh  $\alpha$ -*thalassemia* là 77,61%. Nhóm người chồng không mang gen *Thalassemia* chiếm 8,69%. Với MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg đi kèm với tình trạng sắt bình thường, chiếm đa số vẫn là bệnh  $\alpha$ -*thalassemia* với 84%. Nhóm người chồng không mang gen *Thalassemia* chiếm 2,67%.

100% các trường hợp người chồng có MCV < 85 fL hoặc MCH < 28 pg đi kèm với thừa sắt đều mang gen  $\alpha$ -*thalassemia*. Không có trường hợp nào là không mang gen bệnh.

### 3.2. Kết quả ứng dụng phần mềm hệ tri thức chuyên gia và phần mềm học máy trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh

Những đối tượng nghiên cứu được xét nghiệm gen bằng phần mềm Strip Assay mang gen gây bệnh *thalassemia* sẽ được chọn để phân tích số liệu bằng 2 phần mềm trí tuệ nhân tạo là phần mềm hệ tri thức chuyên gia và phần mềm học máy. Kết quả được trình bày như sau:

#### 3.2.1 Kết quả của phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia

Bảng 3.22. Phân bố tỷ lệ mang gen  $\alpha$  và  $\beta$  *thalassemia* được sàng lọc

Thể bệnh		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không mang gen		43	17,6
Mang gen	$\alpha$ - <i>thalassemia</i>	161	66,0
	$\beta$ - <i>thalassemia</i>	40	16,4
Tổng		244	100

(RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, Fe, Ferritin)

Phân tích 244 người, 201 người (82,4%) được phát hiện mang gen, trong đó có 161 người (66,0%) mang gen  $\alpha$ -*thalassemia* và 40 người (16,4%) mang gen  $\beta$ -*thalassemia*. Không có người nào mang gen phối hợp cả  $\alpha$ -*thalassemia* và  $\beta$ -*thalassemia*. Số người không phát hiện được đột biến bằng phương pháp xét nghiệm hiện tại là 43 người (17,6%). Tỷ lệ dự đoán đúng của phương pháp hiện tại là 50,5%, tỷ lệ dự đoán sai là 49,5%.

Bảng 3.25. Giá trị sàng lọc của phần mềm HCG  
so với chẩn đoán của chuyên gia trong bệnh án (n=244)

Nguy cơ	KL chuyên gia	Phần mềm HCG	n = 202		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
			TP = 178	FP = 1		
Cao	184	179	TP = 178	FP = 1	96,7%	94,4%
Thấp	18	23	TN = 17	FN = 6		

Trong số 244 thai phụ và chồng được đánh giá nguy cơ bằng hệ tri thức chuyên gia, có 42 trường hợp chưa xác định được nguy cơ do không được làm xét nghiệm ferritin. Có 8 ca dương tính giả đều là những ca có ít nhất 1 trong 3 bất thường trong công thức máu bao gồm thiếu máu, hồng cầu nhỏ, hồng cầu nhợt sắc, nhưng đều không thiếu sắt. Ngoài ra trong 8 ca này có 2 trường hợp được kết luận là “Có nguy cơ mang gen thể người lành mang gen bệnh ( $\alpha$ -thalassemia carrier) hoặc  $\beta$ -thalassemia mất đoạn”, tức là có nguy cơ mang gen nhưng kết quả xét nghiệm gen không phát hiện được đột biến. 8 ca này có thể là dương tính giả thực sự, nhưng cũng có thể do giới hạn của xét nghiệm chưa xác định được hết các đột biến xảy ra ở các bệnh nhân này. 1 trường hợp âm tính giả có công thức máu hoàn toàn bình thường, không thiếu sắt nhưng kết quả xét nghiệm gen có thấy bệnh nhân mang đột biến  $-\alpha^{3.7}$  của bệnh  $\alpha$ -thalassemia. Sau khi tính toán các chỉ số, phần mềm hệ tri thức chuyên gia có giá trị sàng lọc cao với độ đặc hiệu là 94,4% và độ nhạy là 96,7% khi so với chẩn đoán của chuyên gia trong bệnh án.

*Bảng 3.26. Giá trị chẩn đoán của phần mềm HCG với kết quả xét nghiệm gen (Tiêu chuẩn vàng là kết quả chẩn đoán chính xác mang gen/không mang gen)*

	Xét nghiệm gen	Phần mềm HCG	n = 202		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Mang gen	172	179	TP = 171	FP = 8	99,4%	73,3%
Không mang gen	30	23	TN = 22	FN = 1		

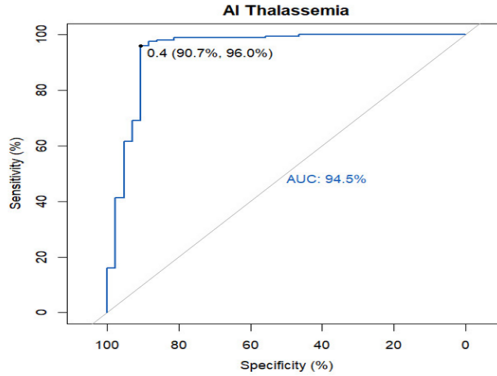
Với 202 trường hợp được đưa vào thử nghiệm, khi đánh giá thêm giá trị chẩn đoán của phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia so sánh với xét nghiệm gen, phần mềm cho độ đặc hiệu là 73,3% và độ nhạy là 99,4%.

*Bảng 3.19. Đánh giá kết quả của hệ tri thức chuyên gia trong chẩn đoán khả năng mang gen Thalassemia*

Chỉ số giá trị của biện pháp	Tỷ lệ (%)
Độ nhạy	99,4
Độ đặc hiệu	73,3
Độ chính xác	95,5
Giá trị dự báo dương tính	95,5
Giá trị dự báo âm tính	96,6

Kết quả của phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia khi đánh giá khả năng mang gen bệnh Thalassemia đạt được với độ chính xác là 95,5%, giá trị dự báo dương tính và âm tính lần lượt là 95,5% và 96,6%.

### 3.2.2. Kết quả của phần mềm học máy



Hình 3.2. Đường cong ROC về xác suất dự báo của các mô hình học máy

Kết quả cho thấy AUC đạt 0,945, mô hình cho kết quả dự báo tốt tại vị trí cut-off mức xác suất là 0,42. Với ngưỡng cut-off này, kết quả đánh giá nguy cơ mang gen được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 3.20. Giá trị sàng lọc của mô hình học máy so với chẩn đoán của chuyên gia trong bệnh án

Kết quả dự báo	Kết luận theo chuyên gia	Học máy	n = 244		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Nguy cơ cao	199	197	TP = 197	FP = 2	95,74%	100%
Nguy cơ thấp	45	45	TN = 45	FN = 0		

Trong tổng số 244 trường hợp được đánh giá kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, chuyên gia kết luận 199 trường hợp nguy cơ cao và 45 trường hợp nguy cơ thấp. Phần mềm học máy kết luận 197 trường hợp nguy cơ cao, 45 trường hợp nguy cơ thấp. Như vậy âm tính giả 2 trường hợp. So với kết luận của bác sĩ trong bệnh án thì phần mềm AI có độ nhạy 95,74% và độ đặc hiệu là 100%. Cần phải so sánh kết quả xét nghiệm chẩn đoán xác định đột biến gen để thấy giá trị chẩn đoán của phần mềm AI trong sàng lọc người mang gen Thalassemia.

Bảng 3.30. Giá trị chẩn đoán của mô hình học máy so với xét nghiệm gen

Kết quả dự báo	Xét nghiệm gen	Học máy	n = 244		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Mang gen	201	197	TP = 193	FP = 4	96,0%	90,7%
Không mang gen	43	45	TN = 39	FN = 8		

Với 244 trường hợp thử nghiệm, khi đánh giá thêm giá trị chẩn đoán của phần mềm học máy so sánh với xét nghiệm gen, phần mềm cho độ đặc hiệu là 90,7% và độ nhạy là 96,0%.

## CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

### 4.1. Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng, biến thể gen tan máu bẩm sinh ở các cặp vợ chồng đến khám và sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2022

Nghiên cứu sàng lọc trước sinh bệnh Thalassemia được tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương từ năm 2012 đến 2022 thu được kết quả sàng lọc của 1292 cặp vợ chồng cho kết quả tỷ lệ  $\alpha$ -thalassemia lớn nhất là 17,8% ở thai phụ và 17,65% ở người chồng,  $\beta$ -thalassemia với tỷ lệ ở thai phụ và chồng lần lượt là 1,63% và 1,55%. Một vài đột biến khác ít gặp hơn bao gồm thể phối hợp  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia gặp ở thai phụ và chồng là 0,7% và 0,62%,  $\alpha$ /HbE và bệnh HbE với tỷ lệ thấp hơn 1%. Tỷ lệ mang gen của các thể Thalassemia trong nghiên cứu này tương tự một số nghiên cứu đặc điểm huyết học và tỷ lệ mang gen Thalassemia tại Việt Nam như Lục Thị Hiệp (2015), Nguyễn Thị Vân Vy (2020). Các nghiên cứu này đều cho kết quả tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia hay gặp nhất (từ 16% - 18%), tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với hai nghiên cứu còn lại, tỷ lệ mang cả 2 gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia trong ba nghiên cứu đều dưới 1%. Phân tích tỷ lệ mang gen chung của hai vợ chồng cho kết quả, có 210 cặp vợ chồng cùng mang gen gây bệnh  $\alpha$ -thalassemia chiếm tỷ lệ 16,25%, 20 cặp vợ chồng cùng mang gen bệnh  $\beta$ -thalassemia chiếm 1,5% và có 8 cặp vợ chồng cùng mang gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia (0,6%).

Các đột biến gen  $\alpha$ -thalassemia phổ biến nhất là --SEA (tỷ lệ ở vợ và chồng lần lượt là 93,25% và 92,86%). Theo sau là các loại đột biến như  $-\alpha^{3,7}$ ,  $-\alpha^{4,2}$ , --THAI với tỷ lệ ở vợ và chồng từ 0,42% - 2,38%. Một số đột biến khác có tỷ lệ dưới 1% bao gồm Anti  $-\alpha^{3,7}$ ,  $\alpha 2$  CD125 [CTG>CCG] và  $\alpha 2$  CD142 [TAA>CAA] (HbCs). Đột biến --SEA là loại đột biến phổ biến nhất tại Việt Nam đã được chứng minh ở một số nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013), Vũ Thị Bích Hương (2016), Bạch Quốc Khánh (2017) và Vũ Hải Toàn (2018)<sup>10-13</sup>. Các đột biến  $\beta$ -thalassemia hay gặp nhất trong nghiên cứu này là CD17 [A>T] và CD26 [G>A] HbE chiếm tỷ lệ ở vợ và chồng lần lượt là 34,48% và 41,67%. Thứ tự phổ biến của  $\beta$ -thalassemia khác biệt so với một số nghiên cứu tại Việt Nam, tuy nhiên vẫn nằm trong số các loại đột biến hay gặp nhất ở nước ta.

Tỷ lệ người mang gen Thalassemia phụ thuộc nhiều vào đặc điểm địa lý và dân tộc. Trong đó, dân tộc thiểu số sống ở miền núi như dân tộc Mường, Ê đê, Tày, Thái, Stiêng,... có tỷ lệ mang gen Thalassemia cao hơn so với dân tộc Kinh sống ở vùng đồng bằng. Trong nghiên cứu này, Đồng bằng Bắc bộ và Đông Bắc Bộ là hai khu vực có tỷ lệ mang gen  $\alpha$  và  $\beta$  cao nhất, từ 30,8% - 40,7%. Trong đó, tỷ lệ mang gen  $\alpha$  thalassemia cao nhất ở Tây Bắc Bộ (94,59%) và Bắc Trung Bộ (91,83%). Tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia cao ở các dân tộc Dao và Sán Diu (100%), Mường 96%, Nùng 92,31%, Kinh (89,16%). Tỷ lệ mang gen  $\beta$ -thalassemia ở các dân tộc lần lượt là Tày (16,67%), Thái (10,53%), Nùng (7,69%),

Kinh (10,84%) và Mường (4%). Phân tích tỷ suất mang gen các thể  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia theo dân tộc cho thấy các dân tộc có tỷ suất mang gen  $\alpha$  thalassemia cao nhất là Nùng (36%), Sán Dìu (35%), Mường (26%) và Dao (25%). Tỷ suất mang gen  $\beta$  thalassemia cao ở các dân tộc như Tày (4,3%), Nùng (3,3%), Thái (2,9%). Riêng dân tộc Kinh có tỷ suất mang gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia lần lượt là 16,28% và 1,98%. Kết quả trên cho thấy dân tộc Kinh tuy có chiếm tỷ lệ nhiều nhất nhưng tỷ suất mang gen thấp hơn các dân tộc khác. Điều này được giải thích do một vài dân tộc thiểu số sống ở vùng sâu vùng xa và đặc điểm lối sống, văn hóa có xu hướng kết hôn cận huyết, kết hôn gần trong cộng đồng nơi sinh sống. Vì vậy, với những dân tộc có tỷ lệ mang gen Thalassemia cao, khả năng hai người cùng mang gen bệnh kết hôn với nhau cao hơn các dân tộc khác và nguy cơ sinh con mắc bệnh Thalassemia cao.

Qua kết quả xét nghiệm máu, sinh hoá và điện di của các thai phụ và chồng mang gen thalassemia, nhận thấy các thai phụ mang gen Thalassemia có tình trạng hồng cầu nhỏ nhược sắc, tức MCV giảm dưới 80 fl và MCH giảm dưới 28 pg. Ở thai phụ mang gen  $\alpha$ -thalassemia, chỉ số HGB, MCV, MCH, MCHC trung bình của nhóm đột biến trên 1 gen cao hơn nhóm đột biến trên 2 gen, và nhóm đột biến trên 3 gen là thấp nhất, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,00$ ). Riêng chỉ số RDW trung bình ở nhóm đột biến một gen thấp nhất, sau đó đến nhóm đột biến 2 và 3 gen, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả tương tự ở người chồng mang gen Thalassemia.

## **4.2. Kết quả ứng dụng phần mềm hệ tri thức chuyên gia và phần mềm học máy trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh**

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng hai phần mềm sàng lọc đang được phát triển rộng rãi hiện nay tại Việt Nam là phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia và phần mềm học máy, thu được các kết quả như sau:

### **4.2.1. Kết quả của phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia (HCG) trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh**

Phần mềm hệ tri thức chuyên gia là một trong hai ứng dụng của hệ thống hỗ trợ ra quyết định cho các bác sĩ trong quá trình sàng lọc trước sinh. Kết quả ứng dụng phần mềm tri thức chuyên gia trong sàng lọc bệnh Thalassemia tại BVPSTU cho thấy, trong số 244 người được phân tích gen, có 201 người (82,4%) mang gen gây bệnh Thalassemia với tỷ lệ  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia lần lượt là 66% và 16,4%. Phân tích công thức máu của các đối tượng trên cho thấy đa số các đối tượng có sự thay đổi trong công thức máu, trong đó 189 trường hợp hồng cầu nhỏ nhược sắc (có hoặc không có thiếu máu) chiếm tỷ lệ 77,46%. Phần mềm hệ tri thức chuyên gia cũng đưa ra kết luận về tình trạng sắt của 192 đối tượng nghiên cứu, trong đó số trường hợp thiếu sắt là 3 người (chiếm 1,2%). Có 52 người không đánh giá được tình trạng sắt do thiếu dữ liệu ferritin huyết thanh. So sánh kết luận của chuyên gia và phần mềm HCG cho thấy, có 202 trường hợp xác định được mức độ nguy cơ, trong đó nguy cơ cao theo kết luận chuyên gia và phần mềm HCG lần lượt là 184 trường hợp và 179 trường hợp. Có 8 ca dương

tính giả và 1 ca âm tính giả. Sau khi tính toán các chỉ số, phần mềm HCG có giá trị sàng lọc cao với độ nhạy là 96,7% và độ đặc hiệu là 94,4%. So sánh phần mềm HCG với kết quả xét nghiệm gen phát hiện 179 trường hợp mang gen gây bệnh so với kết quả xét nghiệm gen là 172. Kết quả của phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia khi đánh giá khả năng mang gen bệnh Thalassemia đạt được với độ chính xác là 95,5%, giá trị dự báo dương tính và âm tính lần lượt là 95,5% và 96,6% cao hơn so với phương pháp hiện tại đang được sử dụng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (50,5%).

Phần mềm cơ sở tri thức chuyên gia hỗ trợ tầm soát trước sinh Thalassemia yêu cầu cơ sở tri thức được xây dựng và thường xuyên bổ sung, chỉnh sửa bởi các chuyên gia trong lĩnh vực di truyền, huyết học, sản phụ khoa để đảm bảo tính chính xác và cập nhật. Tuy nhiên, điều này đòi hỏi chi phí và thời gian lớn để thu thập, xử lý và cập nhật thông tin, và có thể có những tranh cãi hay bất đồng quan điểm giữa các chuyên gia khi xây dựng tập luật. Một hạn chế so với phương pháp học máy là phần mềm trí tuệ nhân tạo dựa trên cơ sở tri thức chuyên gia không thể tự học tập và cải thiện kết quả dự đoán khi nhập thêm dữ liệu. Việc học tập này đòi hỏi phải có sự giám sát của con người để điều chỉnh và cải thiện quy trình dự đoán.

#### **4.2.2. Kết quả của phần mềm học máy trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh**

Trong số 201 trường hợp mang gen thì hệ tri thức chuyên gia phát hiện được 171 trường hợp chiếm 85,07%, còn lại 30 trường hợp không phát hiện được. Trong khi đó số trường hợp mang gen mà học máy phát hiện được là 193 trường hợp, chỉ có 8 trường hợp là không phát hiện được. Độ nhạy và độ đặc hiệu đạt được cao nhất tại điểm có giá trị cut-off là 0,42 lần lượt là 96,0% và 90,7%.

So với hệ tri thức chuyên gia, mô hình học máy có ưu điểm là được học từ lượng lớn số liệu thực tế, do đó có thể đưa ra các quy luật sát với thực tế và có độ bao phủ tốt, tuy nhiên lại không giải thích được tại sao có quy luật đó.

Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng sử dụng các chỉ số công thức máu để phân tích, ngoài ra có thể bổ sung thêm các chỉ số về bạch cầu và tiểu cầu tùy theo mục đích phân loại, đồng thời có sự lựa chọn các chỉ số quan trọng nhất. Tuy nhiên điểm khác biệt là phần mềm học máy hỗ trợ sàng lọc bệnh Thalassemia của chúng tôi có đưa thêm chỉ số sắt huyết thanh vào quá trình huấn luyện mô hình nhằm làm tăng khả năng phân biệt giữa bệnh Thalassemia và thiếu máu thiếu sắt.

Trong quá trình tiến hành nghiên cứu chúng tôi cũng nhận thấy còn tồn tại một số hạn chế sau:

- Dữ liệu chỉ được thu thập trên các bệnh nhân đến làm sàng lọc trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, không thể đại diện cho toàn bộ thai phụ người Việt Nam.

- Đối tượng được tiến hành làm chẩn đoán trước sinh bằng xét nghiệm gen đa số là các đối tượng nguy cơ cao trên công thức máu, chỉ một số ít thai phụ dù có nguy cơ thấp vẫn được xét nghiệm gen dẫn đến sự hạn chế trong các tình huống lâm sàng mà mô hình học máy có thể học được.



- Số lượng dữ liệu thử nghiệm chỉ có 244 trường hợp, là một cỡ mẫu nhỏ và chỉ thu thập tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, do đó, kết quả này chưa thể không áp dụng được trên cả nước.

Do đó, chúng tôi xin được đề xuất một số giải pháp như sau:

- Nghiên cứu nên được tiếp tục thực hiện trên các nhóm phụ nữ mang thai khác nhau để kiểm tra tính đa dạng của kết quả.

- Đưa ra quy trình cụ thể để dữ liệu có thể tiếp tục được cập nhật định kỳ, sử dụng với mục đích nâng cao hơn nữa kết quả của phần mềm học máy khi tiến hành áp dụng rộng rãi tại các cơ sở y tế.

## KẾT LUẬN

**1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, biến thể gen tan máu bẩm sinh ở các cặp vợ chồng đến khám và sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2012-2022;**

Trong các loại Thalassemia, đột biến  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia phổ biến nhất với tỷ lệ mang gen  $\alpha$ -thalassemia ở thai phụ là 17,8% và chồng là 17,65%, mang gen  $\beta$ -thalassemia ở thai phụ và chồng lần lượt là 1,62% và 1,55%. Tỷ lệ cả hai vợ chồng cùng mang gen  $\alpha$ -thalassemia là 16,25%,  $\beta$ -thalassemia là 1,5% và cùng mang cả hai gen  $\alpha$ ,  $\beta$ -thalassemia là 0,6%. Tỷ lệ mang gen Thalassemia của các cặp vợ chồng là 18,35%.

Loại đột biến  $\alpha$ -thalassemia phổ biến nhất ở các cặp vợ chồng là đột biến --SEA, chiếm tỉ lệ là 93,25% ở thai phụ và 92,86% ở người chồng.

Loại đột biến  $\beta$ -thalassemia phổ biến nhất là CD17 [A>T], CD41/42 [+A], CD71/72 [+A]. Đột biến CD26 [G>A] HbE chiếm tỉ lệ tương đối cao ở người chồng (41,67%).

Trong số các chỉ số công thức máu ở người mang gen  $\alpha$ -thalassemia, chỉ số MCV, MCH ở nhóm đột biến tại 1 gen  $\alpha$  có giá trị cao nhất, thấp nhất là kiểu gen phối hợp; chỉ số RDW có giá trị từ thấp đến cao ở các nhóm đột biến 1 gen, 2 gen, kiểu gen phối hợp  $\alpha$ -thalassemia/HbE và nhóm đột biến 3 gen. Trong số các chỉ số công thức máu ở người mang gen  $\beta$ -thalassemia, chỉ số MCV, MCH trung bình cao nhất ở nhóm kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE và thấp nhất ở nhóm kiểu gen  $\beta^0\beta^0$ ; chỉ số RDW có giá trị giảm dần ở các nhóm kiểu gen  $\beta^0\beta^0$ ,  $\beta\beta^0$ ,  $\beta\beta^+$  và thấp nhất là nhóm kiểu gen phối hợp  $\beta$ -thalassemia/HbE.

Sự khác nhau về tỉ lệ mức độ thiếu sắt, sắt bình thường và thừa sắt giữa hai nhóm người bình thường và vợ chồng thai phụ mang gen Thalassemia không có ý nghĩa thống kê.

**2. Kết quả ứng dụng phần mềm hệ tri thức chuyên gia và phần mềm học máy trong sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh.**

Hai phần mềm trí tuệ nhân tạo được sử dụng trong sàng lọc người mang gen Thalassemia có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu của phần mềm hệ tri thức chuyên gia là 96,7% và 94,4%, phần mềm học máy là 95,74% và 100%.

Phần mềm học máy có giá trị sử dụng cao hơn do biết kết hợp với nhiều chỉ số huyết sắc tố để phân tích. Tuy nhiên, phần mềm hệ tri thức chuyên gia có cơ sở kiểm chứng cao hơn phần mềm học máy đối với những trường hợp đặc biệt.

## **KIẾN NGHỊ**

Tiếp tục tiến hành sàng lọc bệnh Thalassemia cho tất cả các thai phụ tại tất cả các bệnh viện Phụ Sản trên toàn quốc, đặc biệt là tại các tuyến y tế cơ sở và các vùng có nhiều người thuộc các dân tộc thiểu số sinh sống.

Cần tiến hành thu thập thêm dữ liệu với sự đa dạng các tình huống phục vụ cho huấn luyện các mô hình học máy, bao gồm các ca nguy cơ thấp và nguy cơ cao mang gen Thalassemia đồng thời có kết quả xét nghiệm gen được thực hiện bằng các kỹ thuật có độ phân giải cao ví dụ như giải trình tự gen thế hệ mới giúp phát hiện được tối đa các đột biến. Bên cạnh đó với cơ sở tri thức cần điều chỉnh, cập nhật các guideline mới nhất để phần mềm đạt độ chính xác cao nhất.

Cần tiến hành thử nghiệm phần mềm hỗ trợ ra quyết định trong sàng lọc trước sinh Thalassemia trên các nhóm đối tượng nghiên cứu khác trước khi quyết định đưa phần mềm vào áp dụng rộng rãi.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Bá Tùng**, Trần Danh Cường, Nguyễn Thị Trang và cộng sự (2023). Ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong tư vấn sàng lọc trước sinh Thalassemia. *Tạp Chí Học Việt Nam*, **526(2)**.
2. **Nguyễn Bá Tùng**, Nguyễn Thị Trang và Nguyễn Tuấn Hưng và cộng sự (2023). Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng ở thai phụ mang gen bệnh tan máu bẩm sinh đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, 2012 – 2022. *Tạp Chí Học Việt Nam*, **531(1B)**.
3. Nguyễn Thị Hồng Hạnh, **Nguyễn Bá Tùng**, Trần Danh Cường và cộng sự (2023). Đánh giá giá trị của kỹ thuật di truyền huyết sắc tố trong sàng lọc người mang gen Thalassemia. *Tạp Chí Dược Học Quân Sự*, **48(8)**, 26–36.