

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

NGUYỄN KIỀU GIANG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, ĐỘT BIẾN GEN
BỆNH THALASSEMIA Ở PHỤ NỮ NGƯỜI DÂN TỘC TÀY
TẠI 6 XÃ HUYỆN ĐỊNH HÓA, TỈNH THÁI NGUYÊN
VÀ THỬ NGHIỆM GIẢI PHÁP CAN THIỆP**

**Chuyên ngành: Vệ sinh xã hội học và tổ chức Y tế
Mã số: 62 72 01 64**

THÁI NGUYÊN - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

NGUYỄN KIỀU GIANG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, ĐỘT BIẾN GEN
BỆNH THALASSEMIA Ở PHỤ NỮ NGƯỜI DÂN TỘC TÀY
TẠI 6 XÃ HUYỆN ĐỊNH HÓA, TỈNH THÁI NGUYÊN
VÀ THỬ NGHIỆM GIẢI PHÁP CAN THIỆP**

Chuyên ngành: Vệ sinh xã hội học và tổ chức Y tế
Mã số: 62 72 01 64

Xác nhận của tập thể hướng dẫn

PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng

GS.TS. Hoàng Khải Lập

THÁI NGUYÊN - 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Kiều Giang, nghiên cứu sinh khóa 10 - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, chuyên ngành Vệ sinh xã hội học và tổ chức Y tế, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng – Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, và GS.TS. Hoàng Khải Lập – Bộ môn Dịch tễ học – Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận án này, cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn và cảm ơn chân thành tới :

- Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo và bộ phận Sau đại học, Bộ môn Dịch tễ học, Khoa Y tế Công cộng Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án Tiến sĩ.

- Đảng ủy, Ban giám đốc Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên đã ủng hộ và tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình công tác và thực hiện đề tài nghiên cứu.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn của mình tới:

- **PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng** – Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, người Thầy đã tận tình hướng dẫn, truyền đạt cho tôi những kiến thức, phương pháp nghiên cứu khoa học vô cùng quý giá; động viên và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

- **GS.TS. Hoàng Khải Lập** – Bộ môn Dịch tễ học Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, người thầy đã tận tình hướng dẫn, truyền đạt cho tôi những kiến thức, phương pháp nghiên cứu khoa học vô cùng quý giá; giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

- **PGS.TS. Đàm Thị Tuyết** – Trưởng khoa Y tế Công cộng, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, người Thầy dành nhiều tâm sức đào tạo, hướng dẫn và động viên giúp đỡ để tôi có được những kiến thức giá trị, những ý kiến rất quý báu trong suốt thời gian học tập và thực hiện nghiên cứu này.

- **PGS.TS. Nguyễn Thành Trung** – Nguyên Giám đốc Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, người Thầy đã luôn truyền đạt cho tôi những kiến thức chuyên môn quý báu, động viên và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình công tác và thực hiện luận án này.

- **Bs Ninh Văn Chính** – Giám đốc Trung tâm Y tế Định Hóa, tỉnh Thái Nguyên đã tận tình giúp đỡ, chia sẻ với tôi những kiến thức, kinh nghiệm, chỉ đạo và phối hợp thực hiện tốt nhất với chúng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

- Tập thể cán bộ Bộ môn Sinh lý học; Khoa Y học cơ sở, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên và những đồng nghiệp tại Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã dành cho tôi những tình cảm quý mến, sự động viên kịp thời, cũng như sự hỗ trợ, chia sẻ trong công việc và trong quá trình học tập.

- Tập thể cán bộ Trung tâm Huyết học truyền máu Thái Nguyên và những đồng nghiệp tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên đã dành cho tôi những tình cảm quý mến, sự động viên kịp thời, cũng như sự hỗ trợ, chia sẻ trong công việc và trong quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn các cán bộ Trung tâm Y tế huyện Định Hóa, tỉnh Thái Nguyên, đặc biệt là Trạm Y tế các xã Tân Thịnh, Linh Thông, Phú Đình, Bình Yên, Bình Thành và thị trấn Chợ Chu đã luôn tin tưởng và ủng hộ, hợp tác với tôi trong suốt quá trình tôi làm việc và nghiên cứu tại Định Hóa để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Cha Mẹ, Vợ, các Con và những người thân trong gia đình đã thường xuyên động viên, khích lệ, tạo cho tôi nguồn động lực, giúp tôi chuyên tâm học tập, nghiên cứu và không ngừng phấn đấu. Xin cảm ơn bạn bè đã chia sẻ, giúp đỡ tôi mọi mặt trong quá trình học tập và hoàn thành luận án tốt nghiệp này.

Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019

Nguyễn Kiều Giang

CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Giải thích
ARMS	Amplification refractory mutation system – Hệ thống đột biến chịu nhiệt khuếch đại
CA	Citrate Agar
CAE	Cellulose acetad
CBYT	Cán bộ y tế
CD	Codon – bộ ba mã hóa axit amin
CĐTS	Chẩn đoán trước sinh
CS	Cộng sự
DCIP	Dichlorophenolindophenol.
DNA	Deoxyribonucleic acid - Axit nhân
DHT	Dị hợp tử
ĐHT	Đồng hợp tử
FIL	Filipino – Đột biến của người Philipin
Fl	Femtolitre
GTTĐ	Giá trị tiên đoán
Hb	Hemoglobin – Huyết sắc tố
HBA1	Hemoglobin alpha 1 (gene)
HBA2	Hemoglobin alpha 2 (gene)
HBB	Hemoglobin beta (gene)
HbCS	Hemoglobin Constant Spring
HPLC	High Performance Liquid Chromatography Điện di sắc ký lỏng hiệu năng cao
HST	Huyết sắc tố
K.A.P	Knowledge - Attitudes - Practices (Kiến thức - Thái độ - Thực hành)

MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin - Huyết sắc tố trung bình hồng cầu.
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration - Nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu.
MCV	Mean Corpuscular Volume - Thể tích trung bình hồng cầu.
MED	Mediterranean – Đợt biến phổ biến ở khu vực Địa Trung Hải
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NST	Nhiễm sắc thể
OF	Osmotic fragility – Sức bền màng hồng cầu
PCR	Polymerase Chain Reaction – Phản ứng chuỗi polymerase
Pg	Picrogam
RDW	Red blood Cell Distribution - Phân bố độ rộng về kích thước hồng cầu
SCT	Sau can thiệp
SEA	Southeast Asia – Đông Nam Châu Á
TCT	Trước can thiệp
THAI	Thai – Đợt biến của dân tộc Thái – Thái lan
THCS	Trung học cơ sở
THPT	Trung học phổ thông
TYT	Trạm y tế
W.H.O	World Health Organization - Tổ chức y tế thế giới
YTCS	Y tế cơ sở

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG I. TỔNG QUAN	3
1.1 Khái niệm bệnh thalassemia	3
1.2 Cơ chế di truyền của thalassemia.....	3
1.3 Một số vấn đề dịch tễ học thalassemia	5
1.3.1 Đặc điểm nhóm tuổi.....	5
1.3.2 Đặc điểm dân tộc	6
1.3.3 Đặc điểm về giới.....	6
1.3.4 Sự di dân	6
1.3.5 Kết hôn cận huyết	7
1.3.6 Ước tính tỷ lệ trẻ mắc mới trong quần thể (Định luật Hardy-Weinberg).....	8
1.4 Các nghiên cứu về dịch tễ học và gen bệnh thalsssemia.....	10
1.4.1 Trên thế giới.....	10
1.4.2 Tại Việt Nam.....	12
1.5 Các kỹ thuật xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán thalassemia	17
1.5.1 Các xét nghiệm sàng lọc thalassemia	17
1.5.2 Các xét nghiệm chẩn đoán thalassemia	19
1.6 Dự phòng thalassemia.....	21
1.6.1 Cơ sở di truyền học trong dự phòng bệnh thalassemia.....	21
1.6.2 Hướng tiếp cận trong xây dựng chương trình dự phòng thalassemia.....	22
1.6.3 Các chương trình dự phòng thalassemia trên thế giới	24
1.6.4 Các nghiên cứu về sàng lọc, chẩn đoán trước sinh tại Việt Nam.....	37
1.7 Một số đặc điểm văn hoá, xã hội của cộng đồng người dân tộc Tày tại khu vực miền núi Đông Bắc, Việt Nam.	40
CHƯƠNG II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1 Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.1 Nghiên cứu mô tả.....	44
2.1.2 Nghiên cứu can thiệp	44
2.2 Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	44
2.2.1 Địa điểm nghiên cứu: Huyện Định Hóa , tỉnh Thái Nguyên.	44
2.2.2 Thời gian nghiên cứu	45
2.3 Phương pháp nghiên cứu	46
2.3.1 Nghiên cứu mô tả.....	46
2.3.2 Nghiên cứu can thiệp:	48
2.4 Biến số và chỉ số nghiên cứu.....	53
2.4.1 Biến số nghiên cứu.....	53
2.4.2 Chỉ tiêu nghiên cứu cho nghiên cứu mô tả	54
2.4.3 Chỉ tiêu nghiên cứu cho nghiên cứu can thiệp.....	55

2.4.4	Tiêu chuẩn chẩn đoán thalassemia, đánh giá các chỉ số hồng cầu và phân loại K.A.P	56
2.5	Phương pháp xử lý số liệu	59
2.6	Phương pháp xử lý hạn chế sai số	60
2.7	Đạo đức trong nghiên cứu.....	61
CHƯƠNG III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....		62
3.1	Đặc điểm dịch tễ học, đặc điểm mang gen thalassemia của đối tượng nghiên cứu và giá trị của các xét nghiệm sàng lọc tại cộng đồng.....	62
3.2	Hiệu quả can thiệp dự phòng thalassemia tại cộng đồng.....	72
3.2.1	Kết quả hoạt động can thiệp	72
3.2.2	Hiệu quả can thiệp K.A.P dự phòng thalassemia	72
3.2.3	Hiệu quả tác động đầu ra trên đối tượng phụ nữ mang thai và chồng được sàng lọc	77
CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN		84
4.1	Đặc điểm dịch tễ học, đặc điểm mang gen thalassemia của đối tượng nghiên cứu và giá trị của các xét nghiệm sàng lọc tại cộng đồng.....	84
4.2	Hiệu quả can thiệp dự phòng thalassemia tại cộng đồng.....	102
4.2.1	Hiệu quả can thiệp K.A.P trong nhóm cán bộ y tế xã	102
4.2.2	Hiệu quả tác động đầu ra trên đối tượng can thiệp.....	110
KẾT LUẬN.....		119
KHUYẾN NGHỊ.....		121
CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN		122
TÀI LIỆU THAM KHẢO		123
DANH MỤC PHỤ LỤC		131

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1. Tần số của các kiểu kết hôn và tần số gen theo định luật Hardy-Weinberg.	9
Bảng 1. 2. Phân bố bệnh thalassemia ở Việt Nam.....	12
Bảng 1. 3. Độ nhạy độ đặc hiệu của OF test trong sàng lọc thalassemia..	17
Bảng 1. 4. Độ nhạy độ đặc hiệu của MCV, MCH trong sàng lọc thalassemia. .	18
Bảng 1. 5. Xác định nguy cơ kết hôn cho các trẻ khi trưởng thành dựa trên thể phân loại sau khi sàng lọc tại Sri lanka.....	36
Bảng 3. 1. Đặc điểm dịch tễ học của đối tượng nghiên cứu (n=300).....	62
Bảng 3. 2. Tình trạng thiếu máu trong nhóm đối tượng nghiên cứu	63
Bảng 3. 3. Phân loại mức độ thiếu máu	63
Bảng 3. 4. Giá trị một số chỉ số huyết học đối tượng nghiên cứu	63
Bảng 3. 5. Phân loại thiếu máu của đối tượng nghiên cứu	64
Bảng 3. 6. Tần suất mang gen thalassemia tại địa điểm nghiên cứu	64
Bảng 3. 7. Phân loại thể mang gen thalassemia.....	64
Bảng 3. 8. Phân bố kiểu hình và kiểu gen thalassemia.....	65
Bảng 3. 9. Phân bố kiểu đột biến gen theo các chỉ số huyết học.....	66
Bảng 3. 10. Tỷ lệ và phân loại alen đột biến trong số alen khảo sát	67
Bảng 3. 11. Ước tính số trẻ mắc mới thalassemia thể nặng tại địa điểm nghiên cứu.....	68
Bảng 3. 12. Phân loại mang gen thalassemia theo tình trạng dị trú và kết hôn cận huyết.....	68
Bảng 3. 13. Phân loại mang gen thalassemia theo tình trạng thiếu máu.	69
Bảng 3. 14. Giá trị của các chỉ số xét nghiệm trong sàng lọc người mang gen thalassemia	69
Bảng 3. 15. Kết quả của xét nghiệm phối hợp trong sàng lọc người mang gen thalassemia và HbE.....	70