

Sàng lọc người mang đột biến gen *SRD5A2* gây thiếu hụt 5-alpha reductase 2 trên thai phụ Việt Nam

Nguyễn Thị Trang¹, Nguyễn Đoàn Trang¹, Lê Hoàng Đan¹, Lê Thị Ngọc Anh¹, Phạm Quang Anh², Ngô Toàn Anh³, Nguyễn Thanh Sáng², Hoàng Thái Thanh⁴, Hà Hữu Hào⁴, Nguyễn Đức Nhựt⁵, Đỗ Thị Huyền Trang⁶, Nguyễn Thanh Tuấn^{3*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Trung Tự, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược Thái Bình, 373 Lý Bôn, phường Đề Thám, TP Thái Bình, tỉnh Thái Bình, Việt Nam

³Bệnh viện Phụ sản Trung ương, 43 Tràng Thi, phường Hàng Bông, quận Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

⁴Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền, 112 Trung Kính, phường Yên Hòa, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

⁵Viện Pháp y Quốc gia, 41 Nguyễn Đình Chiểu, phường Lê Đại Hành, quận Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

⁶Phân hiệu Trường Đại học Y Hà Nội tại Thanh Hóa, 722 Quang Trung, phường Đông Vệ, TP Thanh Hóa, tỉnh Thanh Hóa, Việt Nam

Ngày nhận bài 10/4/2024; ngày chuyển phân biên 12/4/2024; ngày nhận phân biên 8/5/2024; ngày chấp nhận đăng 12/5/2024

Tóm tắt:

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ người mang đột biến gen *SRD5A2* gây tình trạng thiếu hụt 5-alpha-reductase 2 và đặc điểm các biến thể đột biến của chúng trên thai phụ Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 8.464 thai phụ tới thăm khám và đồng ý thực hiện xét nghiệm sàng lọc người mang gen liên quan tới các bệnh lý di truyền gen lặn tại Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền. Tất cả thông tin về thai phụ bao gồm tuổi mẹ, tuổi thai, số lượng thai và kết quả xét nghiệm đột biến gen *SRD5A2* được thu thập. **Kết quả:** Trong 8.464 thai phụ tham gia nghiên cứu có 315 thai phụ (tương ứng 3,72%) mang đột biến gây bệnh trên gen *SRD5A2*. Đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln) là phổ biến nhất trong số các đột biến gen *SRD5A2* được phát hiện. **Kết luận:** Tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen *SRD5A2* là 3,72% cho thấy tình hình dịch tễ phổ biến của đột biến gen này trên thai phụ Việt Nam. Trong tương lai, việc mở rộng và phát triển các chương trình sàng lọc đột biến gen *SRD5A2* trên thai phụ Việt Nam là cần thiết.

Từ khóa: đột biến gen *SRD5A2*, thai phụ Việt Nam, thiếu hụt 5-alpha-reductase 2.

Chỉ số phân loại: 2.6, 3.1

Screening for carriers of the *SRD5A2* gene mutation 5-alpha-reductase 2 deficiency in Vietnamese pregnant women

Thi Trang Nguyen¹, Doan Trang Nguyen¹, Hoang Dan Le¹, Thi Ngoc Anh Le¹, Quang Anh Pham², Toan Anh Ngo³, Thanh Sang Nguyen², Thai Thanh Hoang⁴, Huu Hao Ha⁴, Duc Nhu Nguyen⁵, Thi Huyen Trang Do⁶, Thanh Tuan Nguyen^{3*}

¹Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung Street, Trung Tu Ward, Dong Da District, Hanoi, Vietnam

²Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, 373 Ly Bon Street, De Tham Ward, Thai Binh City, Thai Binh Province, Vietnam

³National Hospital of Obstetrics and Gynecology, 43 Trang Thi Street, Hang Bong Ward, Hoan Kiem District, Hanoi, Vietnam

⁴Institute of DNA Technology and Genetic Analysis, 112 Trung Kinh Street, Yen Hoa Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

⁵National Institute of Forensic Medicine, 41 Nguyen Dinh Chieu Street, Le Dai Hanh Ward, Hai Ba Trung District, Hanoi, Vietnam

⁶Hanoi Medical University, Thanh Hoa Branch, 722 Quang Trung Street, Dong Ve Ward, Thanh Hoa City, Thanh Hoa Province, Vietnam

Received 10 April 2024; revised 8 May 2024; accepted 12 May 2024

Abstract:

Objective: To describe the percentage of people who carry the *SRD5A2* gene mutation causing 5-alpha-reductase 2 deficiency and the characteristics of their mutated variants in Vietnamese pregnant women. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 8,464 pregnant women who visited and agreed to perform a screening test for gene carriers related to recessive genetic conditions at the Institute of DNA Technology and Genetic Analysis. All information about pregnant women including maternal age, gestational age, number of pregnancies and *SRD5A2* gene mutation test results were collected. **Results:** Of 8,464 pregnant women participating in the study, 315 pregnant women (3.72%) carried pathogenic mutations on the *SRD5A2* gene. The c.680G>A mutation (p.Arg227Gln) is the most common of the *SRD5A2* gene mutations detected. **Conclusion:** The rate of pregnant women carrying *SRD5A2* gene mutations is 3.72%, indicating the high prevalence of this gene mutation in Vietnamese pregnant women. In the future, it is necessary to expand and develop *SRD5A2* gene mutation screening programs in Vietnamese pregnant women.

Keywords: *SRD5A2* gene mutation, Vietnamese pregnant women, 5-alpha-reductase 2 deficiency.

Classification numbers: 2.6, 3.1

*Tác giả liên hệ: Email: nguyenthantuanpstw@gmail.com

I. Đặt vấn đề

Thiếu hụt 5-alpha-reductase 2 là một bệnh di truyền gen lặn hiếm gặp gây ra bởi đột biến gen *SRD5A2* nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 2. Đột biến này là nguyên nhân dẫn tới sự giảm sản xuất dihydrotestosterone (DHT) trong quá trình phát triển của thai nhi, từ đó dẫn tới sự khiếm khuyết ở bộ phận sinh dục ngoài và hình thành cơ quan sinh dục không rõ ràng ở trẻ nam (bộ nhiễm sắc thể 46,XY) [1]. Tình trạng này ảnh hưởng nặng nề tới sức khỏe, chức năng sinh sản cũng như gây ra các vấn đề tâm lý nặng nề cho bản thân bệnh nhân cũng như gia đình. Trên toàn cầu, dữ liệu dịch tễ học về tình trạng thiếu hụt 5-alpha-reductase còn hạn chế. Sự khan hiếm dữ liệu này có thể do đây là bệnh lý hiếm gặp và các chương trình sàng lọc, chẩn đoán hiện tại còn nhiều hạn chế: các phương pháp chẩn đoán hiện tại tốn nhiều thời gian và chỉ giúp chẩn đoán được 20-40% các trường hợp [2]. Việc phát hiện sớm tình trạng thiếu hụt 5-alpha-reductase 2 mang lại lợi ích đáng kể, giúp tránh sự chậm trễ trong xác định giới tính cho trẻ và đảm bảo điều trị kịp thời.

Tại Việt Nam, xét nghiệm sàng lọc di truyền trước sinh ứng dụng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) đã được sử dụng. Giải trình tự gen giúp xác định chính xác thai phụ có mang đột biến gen *SRD5A2* gây bệnh hay không và cung cấp thông tin cho quá trình tư vấn di truyền. Cùng với đó, việc hiểu biết rõ ràng về phổ đột biến liên quan đến đột biến gen *SRD5A2* ở dân số Việt Nam có giá trị trong việc lập kế hoạch chăm sóc chủ động trong thai kỳ cho cả thai phụ và trẻ sau khi sinh. Hiểu được tầm quan trọng của việc sàng lọc tình trạng này ở nhóm đối tượng phụ nữ mang thai, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu mô tả tỷ lệ thai phụ Việt Nam mang đột biến gen *SRD5A2* và đặc điểm về các biến thể đột biến của chúng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Tất cả các thai phụ tới khám thai tại các phòng khám sản khoa trên toàn quốc đồng ý thực hiện xét nghiệm sàng lọc người mang gen liên quan tới các bệnh lý di truyền gen lặn của Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền từ tháng 1/11/2022 đến 31/8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Thai phụ có đầy đủ kết quả của xét nghiệm đột biến gen *SRD5A2* bằng xét nghiệm sàng lọc người mang gen lặn (quy trình cụ thể được trình bày tại mục 2.3).

Tiêu chuẩn loại trừ:

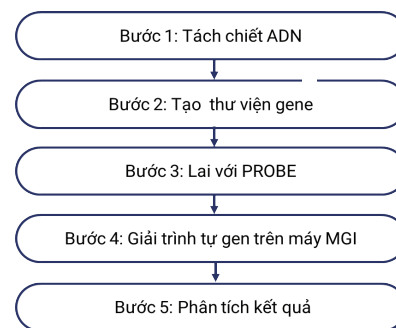
- Đối tượng không thỏa mãn một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.
- Đối tượng tham gia không bao gồm các thai phụ xin trứng, mang thai hộ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3. Xét nghiệm sàng lọc người mang gen lặn

Xét nghiệm giải trình tự gen trên máy MGI được thực hiện tại Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền. Quy trình thực hiện xét nghiệm được thể hiện ở hình 1.



Hình 1. Quy trình xét nghiệm sàng lọc người mang gen.

Cụ thể các bước tiến hành như sau:

- Bước 1: Tách chiết ADN: Xét nghiệm sử dụng bộ MikroKit của Hãng Qiagen để tách chiết ra lượng ADN vừa phải.
- Bước 2: Tạo thư viện gen: Sử dụng bộ chuẩn bị thư viện của Hãng MGI.
- Bước 3: Lai với PROBE: Gen đích được PCR để khuếch đại số lượng gen phục vụ cho giải trình tự gen.
- Bước 4: Giải trình tự chạy PE150 trên máy MGI: Các gen được khuếch đại nhờ PCR sẽ tiếp tục được giải trình tự. Bộ giải trình tự này sử dụng công nghệ DNBSEQ.
- Bước 5: Các kết quả có chỉ số quality control cận ngưỡng hoặc một trong các chỉ số kiểm tra chất lượng chưa đạt sẽ tiến hành giải trình tự Sanger để kiểm tra.

Lưu ý của xét nghiệm:

- Xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu có giới hạn gồm: khảo sát các đột biến gây bệnh thuộc các nhóm đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 20 nucleotide) trong vùng mã hoá và vùng lân cận intron (-20/+10 nucleotide từ exon) của các gen khảo sát; khảo sát đột biến SEA, -3.7, -4.4 trên gen alpha Thalassemia; không khảo sát các đột biến ngoài vùng mã hoá, đoạn lặp ngắn liên tục,

vùng giàu GC, vùng có trình tự tương đồng cao, gen ty thể và dạng khảm.

- Kết quả xét nghiệm “chưa phát hiện bất thường” không loại trừ khả năng người được xét nghiệm có mang gen đột biến gây bệnh nằm ngoài giới hạn xét nghiệm, không loại trừ khả năng bị bệnh do các yếu tố nằm ngoài giới hạn xét nghiệm.

2.4. Thu thập số liệu

Tất cả thông tin của thai phụ được khai thác dựa trên một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

2.5. Xử lý số liệu

Tất cả số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm STATA 16.0. Sử dụng các thuật toán thống kê để tính các giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm, tần suất.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được giải thích về mục đích và nội dung của nghiên cứu rõ ràng. Quá trình thu thập thông tin chỉ được tiến hành khi có sự đồng ý của đối tượng. Thông tin thu thập chỉ được phục vụ cho mục đích của nghiên cứu không nhằm mục đích khác. Đối tượng có quyền dừng tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào.

3. Kết quả

Trong 8.464 thai phụ tham gia nghiên cứu có 315 thai phụ (tương ứng 3,72%) mang đột biến gây bệnh trên gen *SRD5A2*. Đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln) là phổ biến hơn cả, chiếm 94,67% trong tổng số đột biến phát hiện được của gen *SRD5A2*.

3.1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi mang thai của thai phụ.

Nhóm tuổi	Số lượng (người)	Tỷ lệ (%)
<19 tuổi	117	1,38
19-25 tuổi	1.520	17,96
26-35 tuổi	5.515	65,16
>35 tuổi	1.312	15,5
Tổng	8.464	100
Trung bình 29,1±5,19, min =15, max =52		

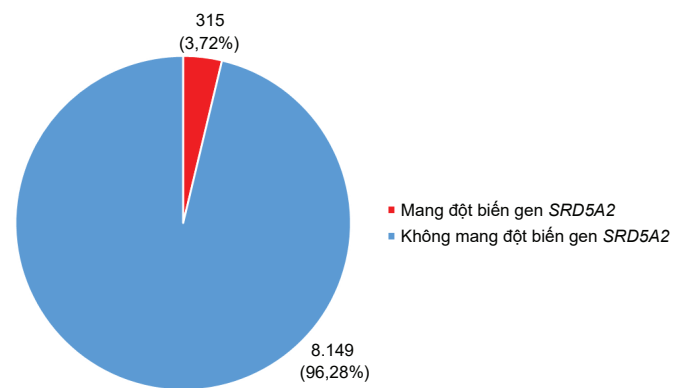
Kết quả bảng 1 cho thấy, độ tuổi trung bình tại thời điểm mang thai của thai phụ trong nghiên cứu là 29,1±5,19. Thai phụ trẻ tuổi nhất là 15 tuổi và lớn tuổi nhất là 52 tuổi. Số lượng thai phụ thuộc nhóm 26-35 tuổi thực hiện xét nghiệm là nhiều nhất (chiếm 65,16%) và số lượng thai phụ dưới 19 tuổi thực hiện xét nghiệm là ít nhất (1,38%).

Bảng 2. Đặc điểm về tuổi thai nhi tại thời điểm thai phụ thực hiện xét nghiệm.

Tuổi thai	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<10 tuần	2.816	33,27
10-13 tuần	4.947	58,45
14-22 tuần	687	8,12
>22 tuần	14	0,16
Tổng	8.464	100%

Kết quả bảng 2 cho thấy, hầu hết thai phụ thực hiện xét nghiệm vào trước tuần thứ 10 và trong tuần thứ 10-13 của thai kỳ (lần lượt là 33,27 và 58,45%), chỉ có số lượng nhỏ thai phụ thực hiện xét nghiệm sau tuần thứ 22 của thai kỳ (0,17%).

3.2. Tỷ lệ người mang đột biến gen *SRD5A2* và đặc điểm của các biến thể đột biến gen *SRD5A2*



Biểu đồ 1. Số lượng và tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen *SRD5A2*.

Kết quả biểu đồ 1 cho thấy, xét nghiệm được thực hiện trên 8.464 thai phụ, trong đó có 315 thai phụ được sàng lọc có mang đột biến gây bệnh trên gen *SRD5A2*, chiếm 3,72% tổng số thai phụ.

Bảng 3. Đặc điểm phân bố các loại đột biến gen *SRD5A2* trên nhóm đối tượng nghiên cứu.

Thứ tự	Loại đột biến	Biến đổi protein	Kiểu gen		Số alen	Tỷ lệ (%)	Tần suất (%)
			Đồng hợp	Dị hợp			
1	c.680G>A	p.Arg227Gln	5	292	302	94,67	1,784
2	c.737G>A	p.Arg246Gln	0	3	3	0,94	0,018
3	c.607G>A	p.Gly203Ser	0	9	9	2,82	0,053
4	c.16C>T	p.Gln6Ter	0	1	1	0,31	0,006
5	c.485A>C	p.His162Pro	0	2	2	0,63	0,012
6	c.578A>G	p.Asn193Ser	0	1	1	0,31	0,006
7	c.586G>A	p.Gly196Ser	0	1	1	0,31	0,006
Tổng			5	309	319	100%	

Kết quả bảng 3 cho thấy, qua khảo sát trên gen *SRD5A2*, có tất cả 319 alen thuộc 7 đột biến được phát hiện. Trong đó, đột biến (*SRD5A2*): c.680G>A (p.Arg227Gln) chiếm số lượng lớn với 302 alen (94,67%). Đây cũng là đột biến có tần suất gặp lớn nhất (1,784%). Đặc biệt, có 5 đột biến (*SRD5A2*): c.680G>A (p.Arg227Gln) tồn tại ở dạng đồng hợp tử.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của phụ nữ có thai trong nghiên cứu là 29,1±5,19 tuổi. Thai phụ trẻ tuổi nhất là 15 tuổi và thai phụ lớn tuổi nhất là 52 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 65,16% ở độ tuổi 26-35 tuổi, tiếp theo là độ tuổi 19-25 tuổi với tỷ lệ chiếm 17,96%. Kết quả này phù hợp với đặc điểm dân số ở Việt Nam, cho thấy tính đại diện của nhóm đối tượng nghiên cứu [3]. Bên cạnh đó, hầu hết thai phụ được thực hiện xét nghiệm trước tuần thứ 14 của thai kỳ, trong đó 33,27% thai phụ thực hiện trước tuần thứ 10 và 58,45% thai phụ thực hiện trong tuần thứ 10-13 của thai kỳ. Điều này cho thấy hiện tại tại thai phụ Việt Nam đã có sự quan tâm nhất định tới các bệnh lý di truyền. Việc sàng lọc gen bệnh từ những tuần đầu của thai kỳ giúp thai phụ và gia đình nhận được sự tư vấn di truyền sớm và có kế hoạch chăm sóc hoặc can thiệp kịp thời, cũng như giảm thiểu những nguy cơ bất lợi cho thai kỳ.

4.2. Tỷ lệ người mang đột biến gen *SRD5A2* và đặc điểm của các biến thể đột biến gen *SRD5A2*

Trên thế giới, các dữ liệu dịch tễ về suy giảm 5-alpha-reductase 2 là hạn chế. Do đó, việc hiểu biết về tỷ lệ lưu hành của đột biến gen là cần thiết, giúp cung cấp thông tin cho các chương trình sàng lọc và chẩn đoán hiện tại. Trong nghiên cứu này, có 315 thai phụ mang đột biến trên gen *SRD5A2*, chiếm 3,72% tổng số thai phụ. Một nghiên cứu giải trình tự exon liên quan tới hàng loạt gen có các bệnh lý di truyền gen lặn báo cáo rằng, tỷ lệ mang đột biến gen *SRD5A2* gây bệnh trên quần thể người Việt Nam là 2,3% - thấp hơn con số ghi nhận trong nghiên cứu này [4]. Tỷ lệ này là tương đối cao, cho thấy tình trạng mang đột biến gen *SRD5A2* là phổ biến trên thai phụ Việt Nam.

Hiện nay, 169 đột biến trên gen *SRD5A2* đã được mô tả trên Human Gene Mutation Database (HGMD). Qua khảo sát trong nghiên cứu này, có 319 alen thuộc 7 đột biến trên gen *SRD5A2* đã được phát hiện. Trong đó, đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln) có số lượng lớn hơn cả là 302 alen, chiếm 94,67% trong số các đột biến bất gặp trên gen *SRD5A2*. Đột biến này khiến sản phẩm protein có sự thay

thế acid amin tại vị trí 227 từ arginine thành glutamin và nó đã được chứng minh làm giảm đáng kể hoạt tính của enzyme steroid 5-alpha-reductase 2 [5]. Đột biến c.680G>A cũng được phát hiện trên dân số ở nhiều quốc gia như Trung Quốc, Ấn Độ, Nhật Bản, Lào... cho thấy đây là đột biến phổ biến tại châu Á [6]. Đặc biệt, tại Trung Quốc, một nghiên cứu báo cáo có 80/130 trẻ (tương ứng 61,54%) mang đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln) [7]. Nghiên cứu này cũng cho thấy đột biến gây giảm hoạt động enzyme c.607G>A (p.Gly203Ser) là đột biến phổ biến thứ 2 sau c.680G>A (p.Arg227Gln) với 9 alen (chiếm 2,82%). Mặt khác, các vị trí được chứng minh là điểm nóng đột biến của gen *SRD5A2* là vị trí acid amin 196, 246, cũng có các đột biến tương ứng được phát hiện với tỷ lệ thấp là p.Gly196Ser (0,31%) và p.Arg246Gln (0,94%) [8]. Các đột biến khác nhau trên gen *SRD5A2* cho các biến đổi trên sản phẩm protein khác nhau và từ đó ảnh hưởng nhiều mức độ tới hoạt tính enzyme steroid 5-alpha-reductase 2. Do toàn bộ đối tượng tham gia nghiên cứu là thai phụ (tức giới tính nữ) nên hầu hết họ không chịu ảnh hưởng bởi đột biến này. Tuy nhiên, họ hoàn toàn có thể di truyền đột biến này cho con họ và điều này sẽ tiêu cực hơn nếu thai nhi của họ có giới tính nam. Trong nghiên cứu này, hầu hết các đột biến tồn tại dưới kiểu gen dị hợp tử: 309 dị hợp tử/5 đồng hợp tử. Với 5 thai phụ có kiểu gen đồng hợp tử gen đột biến, 100% thai nhi sẽ nhận được gen gây bệnh từ mẹ. Trên thực tế, khi kết quả xét nghiệm cho thấy thai phụ mang đột biến gen gây bệnh, chồng của thai phụ sẽ được tư vấn làm xét nghiệm sàng lọc người mang gen lặn để sàng lọc tình trạng mang gen bệnh nếu có. Khi chồng thai phụ cũng mang đột biến gen, nguy cơ mắc bệnh của thai nhi sẽ được tính toán và cung cấp thông tin cho quá trình tư vấn chẩn đoán tiền sinh hay sau sinh. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc gen bằng các xét nghiệm di truyền phân tử cho thai phụ trước trước và trong thai kỳ giúp họ được cung cấp đầy đủ về kiến thức, nhận thức và nhận được các tư vấn di truyền phù hợp.

Trong thực tế, việc sàng lọc sớm các bệnh di truyền gen lặn cho phụ nữ mang thai mang lại ý nghĩa và lợi ích lớn. Trong trường hợp mà thai phụ có kết quả dương tính, việc kiểm tra cha của thai nhi sẽ được tiến hành để đưa ra các dự đoán sơ bộ về tình trạng sức khỏe của em bé. Nếu cha của em bé được kiểm tra kết quả dương tính, thai nhi có nguy cơ cao sẽ mắc các bệnh lý này. Đối với các thai nhi được dự đoán có nguy cơ cao mắc các rối loạn nghiêm trọng, các kế hoạch chẩn đoán với các thủ tục xâm lấn như chọc ối làm nhiễm sắc thể đồ sẽ được đưa ra nếu cần thiết. Ngược lại, đối với các thai nhi có nguy cơ thấp đến vừa phải, các kế hoạch giám sát được thiết lập trong quá trình mang thai

cho cả mẹ và em bé nhằm giảm thiểu các biến chứng trong thời kỳ mang thai, đồng thời ưu tiên hơn nữa việc sàng lọc và chẩn đoán cho trẻ ngay sau khi sinh. Việc sàng lọc sớm trong những tuần đầu của thai kỳ, đặc biệt là trong 3 tháng đầu, giúp những phụ nữ mang thai, gia đình và nhà cung cấp dịch vụ y tế ra quyết định kịp thời. Sự can thiệp sớm này đóng vai trò quan trọng trong việc giảm thiểu rủi ro bất lợi cho cả mẹ và em bé, đặc biệt là trong các trường hợp sử dụng các biện pháp xâm lấn để chẩn đoán.

Nghiên cứu được thực hiện trên số lượng thai phụ lớn, cung cấp một góc nhìn mới về tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen *SRD5A2* tại Việt Nam, giúp giải quyết những khoảng trống trong kiến thức di truyền hiện tại và cung cấp thông tin bổ sung cho các chương trình và chính sách sàng lọc trước sinh trong tương lai. *Thứ nhất*, thông tin về tình trạng mang đột biến gen *SRD5A2* hỗ trợ các nỗ lực trong sàng lọc trẻ sơ sinh và giúp chẩn đoán các rối loạn có thể điều trị sớm trước khi triệu chứng xuất hiện. Điều này cho phép can thiệp kịp thời để giảm gánh nặng của bệnh tật đối với bệnh nhân và cải thiện kết quả sức khỏe dài hạn. *Thứ hai*, sàng lọc những người mang các đột biến gây bệnh có thể xác định các cặp vợ chồng có nguy cơ và cung cấp cơ sở cho tư vấn di truyền không chỉ cho lần mang thai này mà còn phục vụ cho các dự định mang thai tiếp theo. Nếu có thể phát huy tốt giá trị của xét nghiệm sàng lọc người mang gen thì có thể đạt được kết quả giảm gánh nặng bệnh tật của bệnh lý này trong dân số.

Nghiên cứu còn tồn tại một số hạn chế. Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Tuy nhiên, điều này là cần thiết do việc sử dụng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới khiến cho một lần xét nghiệm khá đắt và chưa phải là phương pháp phổ cập cho mọi phụ nữ mang thai trên toàn quốc. Trong tương lai, chúng tôi hy vọng có thể mở rộng phạm vi của nghiên cứu, sử dụng các xét nghiệm sàng lọc đột biến gen *SRD5A2* để sàng lọc cho nhóm đối tượng lớn hơn trên toàn quốc.

5. Kết luận

Tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen *SRD5A2* là 3,72% cho thấy tình hình dịch tễ phổ biến của đột biến này trên thai phụ Việt Nam. Hầu hết đột biến trên gen *SRD5A2* là c.680G>A, chiếm 94,67% tổng số các đột biến phát hiện được trên gen này. Trong tương lai, việc mở rộng và phát triển các chương trình sàng lọc đột biến gen *SRD5A2* trên thai phụ Việt Nam là cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Y.N. Song, L.J. Fan, X. Zhao, et al. (2019), "Clinical phenotype and gene analysis of 86 cases of 5 alpha reductase deficiency", *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **57(2)**, pp.131-135, DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.02.013.
- [2] M. Ono, V.R. Harley (2013), "Disorders of sex development: New genes, new concepts", *Nat. Rev. Endocrinol.*, **9(2)**, pp.79-91, DOI: 10.1038/nrendo.2012.235.
- [3] The General Statistics Office of Viet Nam and the United Nations Children's Fund (2021), *Survey Measuring Viet Nam Sustainable Development Goal Indicators on Children and Women 2020-2021*, Survey Findings Report, 761pp.
- [4] N.H. Tran, T.H.N. Thi, H.S. Tang, et al. (2021), "Genetic landscape of recessive diseases in the Vietnamese population from large-scale clinical exome sequencing", *Hum. Mutat.*, **42(10)**, pp.1229-1238, DOI: 10.1002/humu.24253.
- [5] N.M. Makridakis, E.D. Salle, J.K. Reichardt (2000), "Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II", *Pharmacogenetics*, **10(5)**, pp.407-413, DOI: 10.1097/00008571-200007000-00004.
- [6] L. Maimoun, P. Philibert, B. Cammas, et al. (2011), "Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: An extensive international experience of 55 patients", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96(2)**, pp.296-307, DOI: 10.1210/jc.2010-1024.
- [7] L. Fan, Y. Song, M. Polak, et al. (2020), "Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations of 130 Chinese children in a high-homogeneity single-center cohort with 5 α -reductase 2 deficiency", *Mol. Genet. Genomic. Med.*, **8(10)**, DOI: 10.1002/mgg3.1431.
- [8] R.L. Batista, B.B. Mendonca (2020), "Integrative and analytical review of the 5-alpha-reductase type 2 deficiency worldwide", *Appl. Clin. Genet.*, **13**, pp.83-96, DOI: 10.2147/TACG.S198178.