

Đánh giá kết quả sàng lọc thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase từ mẫu máu thấm khô của trẻ sơ sinh thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên

Hà Thị Minh Thi^{1,2,3*}, Trần Thị Cẩm Vân¹, Lê Tuấn Linh^{1,2},

Ngô Thị Diệu Hương^{1,2}, Đoàn Hữu Nhật Bình^{1,3}, Phan Quốc Bảo¹, Trần Sắc Thái¹

¹Trung tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh,

Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

²Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

³Viện Y sinh học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

*Tác giả liên hệ: Hà Thị Minh Thi, htmthi@huemed-univ.edu.vn; htmthi@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 26/8/2025

Ngày duyệt đăng (Accepted): 8/10/2025

Xuất bản trực tuyến (Published online): ??/??/???

DOI:10.34071/jmp.2026.1.xxx

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện sớm bệnh lý di truyền này, nhằm có chiến lược dự phòng các biến chứng có thể để lại hậu quả nặng nề.

Mục tiêu: 1) Xác định tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD của trẻ sơ sinh thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên được tham gia sàng lọc tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế; 2) Khảo sát tỷ lệ trẻ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD được chẩn đoán xác định và một số yếu tố liên quan với kết quả sàng lọc.

Đối tượng và phương pháp: 7.532 trẻ sơ sinh được sàng lọc thiếu enzyme G6PD từ mẫu máu gót chân tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 01/2024 đến 02/2025.

Kết quả: Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu G6PD là 3,6%, các dân tộc có tỷ lệ cao là Thái, Nùng, Tày, Tà Ôi; dân tộc Kinh có tỷ lệ này là 1,97%. Tỷ lệ trẻ nguy cơ cao được xét nghiệm chẩn đoán là 19,56%; cao nhất là ở Thừa Thiên Huế (57,14%) và thấp nhất là Kon Tum (4,76%). Tỷ lệ dương tính thật khi sàng lọc là 67,92%; riêng ở Thừa Thiên Huế là 100%, các địa phương khác là 62,22% ($p = 0,044$). Thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm sàng lọc có liên quan đến kết quả sàng lọc, tỷ lệ dương tính thật giảm từ 91,3% ở nhóm ≤ 5 ngày xuống còn 50% ở nhóm > 5 ngày, $p = 0,004$. Trong số trẻ thiếu G6PD, trẻ nam có hoạt độ enzyme thấp hơn so với trẻ nữ, trung vị là 0,376 U/gHb so với 2,270 U/gHb, $p = 0,011$.

Kết luận: Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu G6PD của trẻ sơ sinh trong khu vực khá cao, có sự khác biệt giữa các dân tộc. Hiệu quả của chương trình sàng lọc đang bị thách thức lớn bởi tỷ lệ tham gia xét nghiệm chẩn đoán còn thấp và các yếu tố liên quan đến địa phương gửi mẫu, thời gian từ khi lấy mẫu đến khi sàng lọc.

Từ khóa: thiếu enzyme G6PD, sàng lọc sơ sinh, mẫu máu thấm khô, hoạt độ enzyme, dân tộc thiểu số.

Evaluation of neonatal screening results for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using dried blood spot in the Central region and Western Highlands of Vietnam

Ha Thi Minh Thi^{1,2,3*}, Tran Thi Cam Van¹, Le Tuan Linh^{1,2}, Ngo Thi Dieu Huong^{1,2},
Doan Huu Nhat Binh^{1,3}, Phan Quoc Bao¹, Tran Sac Thai¹

¹Center of Prenatal and Neonatal Screening - Diagnosis,
Hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy

²Department of Medical Genetics, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

³Institute of Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Newborn screening for G6PD deficiency plays an important role in the early detection of this genetic disorder, enabling timely preventive strategies to avoid potentially severe complications.

Objectives: 1) To determine the prevalence of newborns at high risk for G6PD deficiency among those in the Central region and Western Highlands of Vietnam who underwent neonatal screening at the Hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy; (2) Investigate the rate of high-risk newborns confirmed by diagnostic testing, as well as factors associated with screening results.

Materials and method: A total of 7,532 newborns were screened for G6PD deficiency using dried blood spots at the Hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy from January 2024 to February 2025.

Results: The overall high-risk rate of G6PD deficiency was 3.6%, in which ethnic groups with high prevalence were Thai, Nung, Tay, Ta Oi; while the Kinh group showed a lower high-risk rate of 1.97%. Among the high-risk newborns, only 19.56% underwent confirmatory diagnostic testing, with the highest testing rate observed in Thua Thien Hue (57.14%) and the lowest in Kon Tum (4.76%). The overall true positive rate of screening was 67.92%, reaching 100% in Thua Thien Hue and 62.22% in other provinces ($p = 0.044$). There was a significant association between screening accuracy and the time between sample collection and screening, particularly, the true positive rate was 91.3% for samples tested within 5 days and dropped to 50% for those tested after 5 days ($p = 0.004$). Among infants with confirmed G6PD deficiency, males exhibited significantly lower enzyme activity than females (median 0.376 U/gHb versus 2.270 U/gHb; $p = 0.011$).

Conclusion: The prevalence of newborns at high risk for G6PD deficiency in the studied regions was relatively high, with significant variations among ethnic groups. The diagnostic confirmation rate remained low. Screening outcomes were significantly associated with the location of sample sending and the time between sample collection and screening.

Keywords: G6PD deficiency, neonatal screening, dried blood spot, enzyme activity, ethnic minority.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) là bệnh lý di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X, được gây nên do đột biến gene *G6PD*. Đây là bệnh lý thiếu hụt enzyme thường gặp nhất, với ước tính trên toàn thế giới có khoảng 500 triệu người mắc bệnh [1]. G6PD là enzyme xúc tác trong con đường pentose phosphate (hexose monophosphate) của quá trình chuyển hoá

glucose, đồng thời chuyển NADP^+ thành NADPH, rồi NADPH xúc tác phản ứng tạo glutathione, giúp bảo vệ hồng cầu chống lại chất oxy hoá và tình trạng tan máu [2]. Hầu hết những người thiếu enzyme G6PD không có triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, sự thiếu hụt enzyme này có thể dẫn đến ba hậu quả quan trọng là vàng da sơ sinh; thiếu máu tan máu cấp tính được làm dễ bởi các yếu tố như ăn đậu tằm, sử dụng một số loại thuốc, nhiễm trùng; thiếu máu tan máu không phải hồng cầu hình cầu mạn tính (hiếm gặp) [1]. Đặc biệt ở trẻ sơ sinh, nếu không phát hiện và quản lý sớm, có thể dẫn đến vàng da nhân với hậu quả tổn thương vĩnh viễn hệ thần kinh hoặc tử vong [3]. Vì vậy, Tổ chức y tế thế giới đã khuyến cáo cần triển khai sàng lọc thiếu enzyme G6PD cho tất cả trẻ sơ sinh, đặc biệt là ở các khu vực có tần suất mắc bệnh cao từ 3 - 5% đối với trẻ nam [4].

Trên thế giới, tần suất mắc bệnh thiếu enzyme G6PD thay đổi tùy theo chủng tộc và khu vực địa lý, đặc biệt tần suất được ghi nhận cao ở Địa Trung Hải, Trung Đông, châu Á và châu Phi [2]. Một nghiên cứu trên 1.676 học sinh nam ở miền Bắc Việt Nam đã ghi nhận tỷ lệ thiếu enzyme G6PD ở trẻ nam người Kinh chỉ 0,5%, trong khi ở trẻ nam các dân tộc thiểu số như Dao, Thái, Thổ, Mường rất cao, 9,7 - 31% [5]. Ở Việt Nam, chương trình sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD đã bắt đầu triển khai từ năm 2006 và đến nay đã được áp dụng rộng rãi. Từ năm 2009 đến nay, Trung Tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế là nơi điều phối chương trình sàng lọc sơ sinh của các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên, bước đầu ghi nhận tỷ lệ trẻ sơ sinh sàng lọc có nguy cơ cao thiếu G6PD là khoảng 2,2%, tuy nhiên tỷ lệ tham gia chẩn đoán còn thấp [6], điều này ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả quản lý và phòng ngừa biến chứng bệnh. Việc đánh giá kết quả sàng lọc và chẩn đoán sơ sinh thiếu enzyme G6PD là hết sức quan trọng để từ đó có biện pháp tăng cường hiệu quả và chiến lược dự phòng thích hợp. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

- (1) *Xác định tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD của trẻ sơ sinh thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên được tham gia sàng lọc tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.*
- (2) *Khảo sát tỷ lệ trẻ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD được chẩn đoán xác định và một số yếu tố liên quan với kết quả sàng lọc.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 7532 trẻ sơ sinh thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên được sàng lọc thiếu enzyme G6PD từ mẫu máu gót chân tại Trung tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế trong thời gian từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 02 năm 2025 (có hồi cứu số liệu từ tháng 01 đến tháng 04 năm 2024).

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các mẫu máu khô không đạt tiêu chuẩn để thực hiện xét nghiệm sàng lọc (mẫu máu không thấm đều hai mặt giấy thấm hoặc không chiếm ít nhất 75% diện tích vòng tròn chuẩn trên giấy thấm).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả có theo dõi.

2.2.2. Các bước thực hiện

- Lấy mẫu và thu thập thông tin: Trẻ sơ sinh được lấy máu gót chân và thấm khô trên mẫu giấy chuyên dụng, từ 24 giờ sau sinh. Các mẫu máu cùng thông tin của trẻ được gửi về Trung Tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế để thực hiện xét nghiệm sàng lọc. Chất lượng xét nghiệm sàng lọc G6PD tại Trung tâm đã được ngoại kiểm hàng năm bởi Tổ chức Y học dự phòng, Đài Loan (Preventive Medicine Foundation: PMF).

- Xét nghiệm sàng lọc: Mỗi mẫu máu thấm khô được cắt thành khoanh tròn bằng máy bấm mẫu trên giấy thấm tự động, sau đó đo hoạt độ enzyme G6PD bằng kit Neonatal G6PD (Wallac Oy, Phần Lan) trên hệ thống máy DELFIA (PerkinElmer). Các mẫu xét nghiệm được thực hiện cùng với các mẫu chứng.

- Đọc kết quả trên máy đọc quang phổ huỳnh quang Victor2D (PerkinElmer) với phần mềm Dvictor MultiCalc. Kết quả sàng lọc được xác định nguy cơ cao khi hoạt độ enzyme G6PD $\leq 2,2$ U/gHb (theo hướng dẫn của nhà sản xuất).

- Tư vấn cho bố mẹ của trẻ có kết quả sàng lọc nguy cơ cao để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán thiếu enzyme G6PD.

- Hoạt độ enzyme G6PD được đo trong hồng cầu của mỗi ml máu tĩnh mạch ngoại vi, thực hiện với kit Randox G-6-PDH (Randox Laboratories Ltd), định lượng Hb trong máu để tính hoạt độ G6PD theo đơn vị U/gHb. Chẩn đoán xác định thiếu enzyme G6PD khi hoạt độ enzyme $\leq 6,97$ U/gHb (theo hướng dẫn của nhà sản xuất).

- Phân tích kết quả sàng lọc và chẩn đoán theo địa phương, dân tộc, giới, tuổi thai khi sinh, cân nặng khi sinh, thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm sàng lọc.

2.3. Xử lý số liệu

Kiểm định ý nghĩa thống kê bằng phần mềm SPSS v.26.0. Test Chi bình phương được sử dụng trong so sánh các tỷ lệ %, test Fisher được sử dụng thay thế khi có trên 20% tần số kỳ vọng trong bảng tiếp liên có giá trị dưới 5. So sánh trị trung bình bằng t-test và giá trị trung vị bằng test Mann-Whitney. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế thông qua và cho phép thực hiện, mã số H2024/052, cấp ngày 02/05/2024.

Việc thực hiện xét nghiệm được thực hiện với sự đồng ý của bố mẹ hoặc người giám hộ thông qua phiếu đăng ký sàng lọc sơ sinh cho trẻ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD khi sàng lọc sơ sinh

Bảng 1. Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD và hoạt độ enzyme ở trẻ sơ sinh theo nhóm dân tộc thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên

Dân tộc	Hoạt độ G6PD $X \pm SD$ (U/gHb)	Số trẻ sàng lọc	Số trẻ nguy cơ cao	Tỷ lệ %	p^{**}
Thái	$3,26 \pm 1,24$	42	7	16,67	<0,001
Nùng	$3,40 \pm 1,14$	73	9	12,33	<0,001
Tày	$3,22 \pm 1,04$	51	6	11,76	0,001
Tà Ôi	$4,05 \pm 1,35$	117	12	10,26	<0,001
Cơ Tu	$3,64 \pm 1,15$	140	13	9,29	<0,001
M'Nông	$3,83 \pm 1,19$	277	23	8,30	<0,001
Vân Kiều	$4,21 \pm 1,27$	915	70	7,65	<0,001
Chăm	$4,38 \pm 1,27$	54	4	7,41	0,024
Mạ	$3,70 \pm 2,33$	89	6	6,74	0,010

Dao	3,71 ± 1,04	76	4	5,26	0,068
H'Mông	3,44 ± 0,80	324	12	3,70	0,038
Ê đê	3,95 ± 0,89	33	1	3,03	0,484
Ba Na	4,50 ± 1,14	497	11	2,21	0,714
Kinh	4,26 ± 1,27	3306	65	1,97	Nhóm tham chiếu
Xơ Đăng	4,11 ± 0,98	723	13	1,80	0,766
Gia Rai	4,51 ± 1,15	507	8	1,58	0,553
H'Rê	3,74 ± 0,70	65	1	1,54	1
Giê Triêng	3,84 ± 0,90	204	3	1,47	0,797
Các dân tộc khác*	3,87 ± 1,24	39	3	7,69	0,044
Tổng	4,15 ± 1,24	7532	271	3,60	

Chú thích: *Bao gồm dân tộc Co, Hoa, Kơ Me, Kơ Mú, Lào, Mường, Sán Chay, Sán Dìu, Xtiêng. Do số trẻ mỗi dân tộc chỉ từ 10 trở xuống nên chúng tôi không mô tả riêng. ** So sánh với tỷ lệ nguy cơ cao của nhóm dân tộc Kinh.

Tỷ lệ trẻ sơ sinh sàng lọc có nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD là 3,60%. Đáng lưu ý, các dân tộc có tỷ lệ này khá cao là Thái, Nùng, Tày, Tà Ôi, Cơ Tu, M'Nông, Vân Kiều, Chăm, Mạ, Dao, H'Mông. Trẻ thuộc nhóm người Kinh có tỷ lệ nguy cơ cao là 1,97%.

Bảng 2. Tỷ lệ nguy cơ cao theo một số đặc điểm của trẻ sơ sinh

Đặc điểm trẻ khi sinh		Số trẻ	Nguy cơ cao (%)	p
Giới tính	Nam	3922	172 (4,39)	0,0002
	Nữ	3610	99 (2,74)	
Tuổi thai khi sinh	Sinh non	174	6 (3,45)	0,920
	Sinh đủ tháng	7358	265 (3,60)	
Cân nặng khi sinh	< 2500 g	291	11 (3,78)	1
	≥ 2500 g	7241	260 (3,59)	
Tổng		7532	271	

Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD ở trẻ nam cao hơn trẻ nữ, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nguy cơ cao G6PD giữa các nhóm sinh non và sinh đủ tháng, cũng như giữa các nhóm cân nặng lúc sinh < 2500 g và ≥ 2500 g.

3.2. Tỷ lệ trẻ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD được chẩn đoán xác định

Bảng 3. Tỷ lệ các trẻ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD được tham gia chẩn đoán

Tỉnh*	Số trẻ nguy cơ cao	Số trẻ tham gia chẩn đoán	Tỷ lệ %	p**
Thừa Thiên Huế	14	8	57,14	Nhóm tham chiếu
Quảng Trị	118	21	17,80	0,003
Quảng Nam	15	4	26,67	0,139
Quảng Ngãi	2	1	50,00	1
Kon Tum	21	1	4,76	< 0,001
Bình Định	8	3	37,50	0,659
Gia Lai	16	1	6,25	0,004
Đắk Nông	77	14	18,18	0,004
Tổng	271	53	19,56	

Chú thích: *Trong giai đoạn thực hiện nghiên cứu, các địa phương hoạt động theo đơn vị hành chính cũ. **So với Thừa Thiên Huế.

Tỷ lệ trẻ có nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD tham gia chẩn đoán rất thấp, chỉ 19,56%. Thừa Thiên Huế có tỷ lệ trẻ nguy cơ cao tham gia chẩn đoán cao, 57,14%; trong khi các tỉnh còn lại có tỷ lệ rất thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các tỉnh Quảng Trị, Kon Tum, Gia Lai và Đắk Nông.

Bảng 4. Tỷ lệ các trẻ nguy cơ cao được chẩn đoán xác định thiếu enzyme G6PD và một số yếu tố liên quan

Yếu tố liên quan		Sàng lọc nguy cơ cao		p
		Dương tính thật (%)	Dương tính giả (%)	
Dân tộc	Kinh	15 (71,43)	6 (28,57)	0,654
	Thiểu số	21 (65,63)	11 (34,37)	
Địa phương	TT Huế	8 (100)	0 (0)	0,044
	Khác	28 (62,22)	17 (37,78)	
Thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm	> 5 ngày	15 (50,0)	15 (50,0)	0,004
	≤ 5 ngày	21 (91,30)	2 (8,70)	
Tuổi thai khi sinh	Sinh non	3 (100)	0 (0)	0,543
	Sinh đủ tháng	33 (66,0)	17 (34,0)	
Cân nặng khi sinh	< 2500 g	2 (66,67)	1 (33,33)	1
	≥ 2500 g	34 (68,0)	16 (32,0)	
Tổng (N = 53)		36 (67,92)	17 (32,08)	

Trong số những trẻ nguy cơ cao được tham gia chẩn đoán, có 67,92% được chẩn đoán xác định mắc bệnh thiếu enzyme G6PD. Tỷ lệ dương tính giả là 32,08%. Tỷ lệ này khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉnh Thừa Thiên Huế và các tỉnh khác, giữa các nhóm theo thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm > 5 ngày và ≤ 5 ngày. Không có sự khác biệt khi so sánh giữa dân tộc Kinh và nhóm các dân tộc thiểu số, cũng như giữa các nhóm sinh non và đủ tháng, giữa các nhóm theo cân nặng khi sinh.

Bảng 5. Hoạt độ enzyme G6PD ở các trẻ được chẩn đoán xác định theo giới tính

Hoạt độ G6PD U/gHb	Nam	Nữ	p
Trung bình (X ± SD)	0,814 ± 0,877	2,647 ± 2,213	0,016
Trung vị	0,376	2,270	0,011
Khoảng tứ phân vị (IQR)	1,216	4,132	
Giá trị nhỏ nhất	0,020	0,005	
Giá trị lớn nhất	3,389	6,490	
Tổng N (%)	24 (66,67)	12 (33,33)	

IQR: interquartile range (khoảng tứ phân vị, còn gọi là độ trải giữa).

Trẻ nam thiếu enzyme G6PD chiếm 66,67%. Hoạt độ enzyme G6PD ở trẻ nam thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ nữ.

4. BÀN LUẬN

Sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện sớm bệnh lý di truyền này, nhằm có chiến lược dự phòng các biến chứng có thể để lại hậu quả nặng nề. Theo

Sirdah, những quốc gia triển khai tốt chương trình sàng lọc sơ sinh G6PD đã ghi nhận tỷ lệ bệnh thần kinh do tăng bilirubin và vàng da nhân giảm đáng kể [7]. Việt Nam là một trong 14 nước sớm triển khai rộng rãi sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD [2]. Trung tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện trường Đại học Y - Dược Huế là đơn vị được Bộ y tế phân công điều phối hoạt động của chương trình sàng lọc sơ sinh cho các tỉnh miền Trung và Tây nguyên, với nhiều dân tộc khác nhau. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá chương trình sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD, để từ đó có nhận định về tình hình bệnh lý trong khu vực, cũng như các yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc triển khai, nhằm có biện pháp khắc phục và nâng cao hiệu quả của chương trình sàng lọc này.

4.1. Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD khi sàng lọc sơ sinh

Trong thời gian từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 02 năm 2025, chúng tôi đã xét nghiệm sàng lọc G6PD cho 7532 trẻ sơ sinh thuộc khu vực miền Trung và Tây Nguyên bằng phương pháp đo hoạt độ enzyme từ mẫu máu gót chân thấm khô, trên hệ thống bán tự động DELFIA (PerkinElmer), nguy cơ cao được xác định khi hoạt độ enzyme G6PD $\leq 2,2$ U/gHb. Hoạt độ enzyme G6PD trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $4,15 \pm 1,24$ U/gHb và tỷ lệ trẻ có nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD tính chung cho toàn khu vực là 3,6% (Bảng 1). Tỷ lệ này tương đối cao so với các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Trần Thị Chi Mai (2021) trên 5680 trẻ sơ sinh ở Bệnh viện Nhi Trung Ương ghi nhận tỷ lệ nguy cơ cao thiếu G6PD là 0,81% [8]; nghiên cứu của Võ Thị Hậu (2024) trên 10.020 trẻ sơ sinh ở Bệnh viện Sản Nhi Đà Nẵng có tỷ lệ nguy cơ cao là 1,12% [9]; nghiên cứu của Ngô Thị Bình Minh (2021) trên 1422 trẻ sơ sinh ở Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh là 3,09% [10]. Nguyên nhân chính của sự khác biệt về tỷ lệ này là do bệnh thiếu enzyme G6PD có tần suất mắc bệnh thay đổi đáng kể giữa các dân tộc và vùng địa lý [5]. Ba nghiên cứu của các tác giả trên thực hiện cho trẻ sơ sinh tại các bệnh viện trung tâm của từng khu vực, với hầu hết trẻ sơ sinh là người Kinh, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi thực hiện cho các tỉnh thuộc miền Trung và Tây Nguyên với hơn 20 dân tộc khác nhau. Trong đó, dân tộc Kinh có tỷ lệ nguy cơ cao chỉ 1,97%, không khác biệt so với các tác giả nêu trên (0,81 - 3,09%).

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD thay đổi tùy theo dân tộc, từ 1,47% đến 16,67% (Bảng 1). Đáng lưu ý, các dân tộc Thái, Nùng, Tày, Tà Ôi có tỷ lệ nguy cơ cao trên 10%; lần lượt là 16,67%; 12,33%; 11,76% và 10,26%. Tiếp đến là các dân tộc Cơ Tu, M'Nông, Vân Kiều, Chăm, Mạ, Dao có tỷ lệ nguy cơ cao trên 5%; nhóm trẻ dân tộc H'Mông có tỷ lệ nguy cơ cao là 3,70%. Nghiên cứu của Verlé ở học sinh nam miền Bắc Việt Nam cho thấy tỷ lệ thiếu enzyme G6PD của các dân tộc thiểu số sống ở vùng chân đồi như Dao, Thái, Thổ, Mường rất cao, từ 9,7 - 31% [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ nguy cơ cao thiếu G6PD ở các dân tộc Thái (16,67%) và Dao (5,26%) đều cao, các tỷ lệ này phù hợp với ghi nhận của Verlé, lần lượt là 19,3% (n = 575) và 9,7% (n = 165). Một nghiên cứu của Châu Khánh Hùng (2018) đã sàng lọc trên 2579 người sống ở khu vực miền Trung - Tây Nguyên, ngoài người Kinh còn có gồm các dân tộc thiểu số như H'Mông, Gia Rai, Ba Na, Ê Đê, Vân Kiều, với tỷ lệ nguy cơ cao thiếu G6PD từ 1,85 - 2,46% ở nam và 0,44 - 0,63% ở nữ. Nhìn chung, các tỷ lệ nguy cơ thiếu enzyme G6PD ở các dân tộc H'Mông, Gia Rai, Ba Na, Ê Đê ở nghiên cứu của chúng tôi và Châu Khánh Hùng tương tự nhau [11].

Về tỷ lệ nguy cơ cao theo giới tính, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở Bảng 2 cho thấy tỷ lệ này ở trẻ sơ sinh nam là 4,39%, cao hơn so với nữ là 2,74%, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Ngô Thị Bình Minh cũng ghi nhận sự phân bố trẻ sơ sinh nam cao gấp đôi nữ trong số các trẻ nguy cơ cao [10], nghiên cứu của Võ Thị Hậu có tỷ lệ nguy cơ cao ở trẻ sơ sinh nam là 1,71% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ sơ sinh nữ, 0,48% [9]. Những kết quả của chúng tôi và các tác giả khác đều phù hợp với đặc điểm của bệnh thiếu enzyme G6PD là bệnh lý di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X, với tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ. Ngoài giới tính, chúng

tôi còn khảo sát tỷ lệ nguy cơ cao ở các nhóm theo tuổi thai khi sinh và cân nặng khi sinh, tuy nhiên kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa.

4.2. Tỷ lệ trẻ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD được chẩn đoán xác định

Đối với những trẻ có kết quả sàng lọc nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD, việc tư vấn để bố mẹ đồng ý cho trẻ được thực hiện xét nghiệm khẳng định chẩn đoán từ mẫu máu tĩnh mạch là rất quan trọng. Tỷ lệ trẻ được xét nghiệm chẩn đoán và tỷ lệ dương tính thật càng cao là những yếu tố giúp đánh giá hiệu quả của việc triển khai chương trình sàng lọc sơ sinh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở Bảng 3 cho thấy tỷ lệ được tham gia xét nghiệm chẩn đoán khá thấp, chỉ chiếm 19,56% trong số 271 trẻ có kết quả sàng lọc nguy cơ cao. Một vấn đề cần quan tâm đó là nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên nhiều tỉnh thành thuộc khu vực miền Trung và Tây Nguyên, trong đó chỉ có những trẻ ở Thừa Thiên Huế là thuộc nhóm xã hội hoá (gia đình có điều kiện chi trả phí xét nghiệm), còn các trẻ của các tỉnh khác đều thuộc diện khó khăn và được xét nghiệm sàng lọc miễn phí. Hiện nay, mặc dù nước ta đã có ngân sách chi trả xét nghiệm sàng lọc cho các đối tượng khó khăn, tuy nhiên xét nghiệm chẩn đoán vẫn chưa được hỗ trợ. Vì vậy, sự chênh lệch về điều kiện kinh tế - xã hội giữa các khu vực dân cư là yếu tố gây nên sự khác biệt rõ về tỷ lệ tham gia xét nghiệm chẩn đoán, tỷ lệ này ở Thừa Thiên Huế là 57,14%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với Quảng Trị (17,80%), Kon Tum (4,76%), Gia Lai (6,25%) và Đắk Nông (18,18%). Ngoài ra, còn có một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỷ lệ tham gia chẩn đoán thấp là nhiều cơ sở y tế địa phương chưa thực hiện được xét nghiệm chẩn đoán thiếu G6PD. Vì vậy, bên cạnh việc triển khai chương trình sàng lọc sơ sinh, cần có kế hoạch hỗ trợ xét nghiệm khẳng định chẩn đoán cho trẻ có nguy cơ cao. Đồng thời, vai trò của y tế cơ sở là hết sức quan trọng trong việc truyền thông, tư vấn trực tiếp và cụ thể về sự cần thiết của xét nghiệm khẳng định chẩn đoán thiếu enzyme G6PD.

Trong số 53 trẻ có nguy cơ cao được thực hiện xét nghiệm chẩn đoán, có 36 trẻ được khẳng định thiếu enzyme G6PD, chiếm tỷ lệ 67,92% (Bảng 4). Như vậy, tỷ lệ dương tính giả khá cao, đến 32,08%. Mặc dù kết quả dương tính giả không đáng lo ngại bằng âm tính giả (có thể bỏ sót ca dương tính), nhưng kết quả dương tính giả có thể làm bố mẹ trẻ lo lắng không đáng có, tăng thêm chi phí xét nghiệm chẩn đoán và giảm niềm tin đối với chương trình sàng lọc [12]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả dương tính thật và dương tính giả của xét nghiệm sàng lọc, đáng lưu ý là thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm sàng lọc và điều kiện bảo quản, vận chuyển mẫu [13]. Nghiên cứu của Flores cho thấy độ ẩm tăng, nhiệt độ cao và thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm sàng lọc kéo dài sẽ làm giảm hoạt độ enzyme G6PD [14]. Do bối cảnh các tỉnh miền Trung và Tây nguyên có nhiều nơi địa hình hiểm trở, phương tiện giao thông không thuận lợi, khí hậu khắc nghiệt (nhiều tháng trong năm nóng ẩm), các cơ sở y tế địa phương thiếu nhân lực thu và gửi mẫu, nên ảnh hưởng khá lớn đến chất lượng mẫu khi đến được phòng xét nghiệm của Trung tâm. Đây là một yếu tố quan trọng làm tỷ lệ dương tính giả cao trong nghiên cứu của chúng tôi khi so với các nghiên cứu khác được thực hiện cho trẻ sơ sinh tại các bệnh viện. Chẳng hạn, nghiên cứu của Võ Thị Hậu thực hiện tại Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng ghi nhận tỷ lệ dương tính giả chỉ 7,84% (4/51) [9]; nghiên cứu của Trần Thị Chi Mai là 2,17% (1/46) [8]; nghiên cứu của Lưu Vũ Dũng là 4,55% (2/44) [15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân nhóm theo địa phương, kết quả cũng cho thấy ở tại Thừa Thiên Huế, không có trường hợp dương tính giả nào trong số 8 trẻ nguy cơ cao được xét nghiệm chẩn đoán. Kết quả này cho thấy kỹ thuật xét nghiệm sàng lọc ở tại Trung tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế là đáng tin cậy. Hơn nữa, hàng năm xét nghiệm sàng lọc G6PD đều được ngoại kiểm và luôn luôn đạt chuẩn chất lượng. Vì vậy, vấn đề cần quan tâm là thời gian từ khi lấy mẫu ở các đơn vị đến khi xét nghiệm. Kết quả ở Bảng 4 cho thấy có mối liên quan rõ giữa yếu tố này và kết quả dương tính giả, cụ thể tỷ lệ dương tính giả ở nhóm có thời gian trên 5 ngày rất cao, lên đến 50%; trong khi tỷ lệ này ở nhóm có thời gian không quá 5 ngày chỉ 8,7%,

với $p = 0,004$. Nghiên cứu của Jalil cũng cho thấy mẫu máu thấm khô có hoạt độ G6PD giảm dần có ý nghĩa khi so sánh với mẫu máu tươi có chống đông EDTA trong 7 ngày đầu tiên [16]. Như vậy, đối với các mẫu máu thấm khô sử dụng cho sàng lọc sơ sinh, các yếu tố thời gian lấy mẫu, độ ẩm và nhiệt độ khi vận chuyển mẫu là đặc biệt quan trọng. Theo Oliveira, nếu thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm quá 5 ngày thì nhiệt độ khi vận chuyển và lưu trữ không nên quá 25°C , đồng thời phải kiểm soát độ ẩm. Đây thực sự là một thách thức lớn trong việc nâng cao hiệu quả sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD ở khu vực miền Trung và Tây Nguyên trong điều kiện hiện nay [13]. Do đó, để khắc phục tình trạng tỷ lệ dương tính giả cao do ảnh hưởng của điều kiện bảo quản và vận chuyển mẫu, cần chú trọng rút ngắn thời gian vận chuyển mẫu và đảm bảo điều kiện bảo quản thích hợp trong quá trình gửi mẫu bằng cách tăng tần suất thu gom mẫu, bố trí các điểm trung chuyển hợp lý hoặc thiết lập mạng lưới vận chuyển mẫu định kỳ giữa các đơn vị y tế và Trung tâm Sàng lọc. Ngoài ra, các cơ sở y tế cần được trang bị đầy đủ hộp vận chuyển chuyên dụng có túi hút ẩm, túi cách nhiệt hoặc hộp giữ nhiệt nhằm hạn chế ảnh hưởng của nhiệt độ và độ ẩm cao. Song song với đó, các cơ sở y tế nên được tập huấn định kỳ về kỹ thuật lấy và bảo quản mẫu máu thấm khô, đồng thời tăng cường giám sát chất lượng mẫu trước khi chuyển đến trung tâm xét nghiệm. Điều này sẽ góp phần nâng cao chất lượng và hiệu quả sàng lọc sơ sinh thiếu G6PD.

Trong số 36 trẻ đã được chẩn đoán xác định thiếu enzyme G6PD, trẻ nam chiếm ưu thế với tỷ lệ 66,67%, gấp đôi so với nữ (33,33%). Sự chênh lệch giới tính này như đã được giải thích trong phần bàn luận ở trên, là phù hợp với bệnh lý di truyền liên kết nhiễm sắc thể X. Đặc biệt, hoạt độ enzyme G6PD ở nhóm trẻ nam thiếu G6PD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ nữ, trung vị và khoảng tứ phân vị ở trẻ nam là 0,376 U/gHb và 1,216 U/gHb, trong khi ở nhóm trẻ nữ là 2,270 U/gHb và 4,132 U/gHb; giá trị trung bình ở hai nhóm trẻ nam và nữ thiếu G6PD lần lượt là $0,814 \pm 0,877$ U/gHb và $2,647 \pm 2,213$ U/gHb (Bảng 5). Nghiên cứu của Al-Bedaywi (2024) cũng sử dụng kit đo hoạt độ G6PD của Randox và ghi nhận hoạt độ ở nhóm trẻ nam thiếu G6PD thấp hơn so với nữ có ý nghĩa thống kê, lần lượt là $34,4 \pm 34,6$ mU/ 10^9 và $104,7 \pm 73,3$ mU/ 10^9 hồng cầu [17]. Nghiên cứu của Ngô Thị Thảo cũng cho thấy hoạt độ G6PD ở trẻ nam mắc bệnh thấp hơn so với trẻ nữ, lần lượt là $35,9 \pm 30,9$ U/ 10^{12} và $82,3 \pm 45,8$ U/ 10^{12} hồng cầu [18]. Sự khác biệt về hoạt độ enzyme giữa hai nhóm trẻ thiếu G6PD giới nam và nữ (với ở nam thấp hơn nữ) trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả khác là phù hợp với đặc điểm liên kết nhiễm sắc thể X của gene *G6PD*. Nam giới chỉ có một nhiễm sắc thể X nên người bệnh mang allele đột biến ở trạng thái bán hợp tử (hemizygous), vì vậy sẽ bị ảnh hưởng hoàn toàn bởi loại đột biến. Trong khi đó, người nữ có hai nhiễm sắc thể X, đồng thời có hiện tượng bất hoạt ngẫu nhiên của một trong hai nhiễm sắc thể X nên người nữ mắc bệnh có thể là đồng hợp tử, dị hợp tử kép hoặc thậm chí là dị hợp tử, dẫn đến phổ kiểu hình khá rộng, thay đổi tùy theo tỷ lệ tế bào mang biến thể gây thiếu hụt chức năng enzyme G6PD nặng. Người nữ dị hợp tử có thể biểu hiện tan huyết nếu tỷ lệ hồng cầu thiếu hụt enzyme chiếm trên 50%, tuy nhiên sẽ ít trầm trọng hơn so với nữ đồng hợp tử và nam bán hợp tử của cùng loại đột biến [19].

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy thực trạng sàng lọc và chẩn đoán sơ sinh thiếu enzyme G6PD ở khu vực miền Trung và Tây Nguyên, bao gồm các tỉnh do Trung tâm Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện trường Đại học Y-Dược Huế điều phối. Bước đầu đã ghi nhận được sự khác biệt về tỷ lệ nguy cơ cao giữa các dân tộc và những khó khăn cơ bản khi triển khai sàng lọc sơ sinh và chẩn đoán thiếu enzyme G6PD. Từ đó, có cơ sở để khắc phục khó khăn nhằm nâng cao hiệu quả của chương trình mục tiêu quốc gia này. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế như chưa kiểm soát yếu tố điều kiện bảo quản trong quá trình vận chuyển mẫu (nhiệt độ, độ ẩm) mà chỉ ghi nhận yếu tố thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm. Ngoài ra, tỷ lệ tham gia chẩn đoán sau sàng lọc còn thấp (chỉ 19,56%), điều này có thể làm giảm độ chính xác trong việc ước tính tỷ lệ dương tính thật và giả trong toàn bộ nhóm nguy cơ cao.

5. KẾT LUẬN

Trong giai đoạn từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 02 năm 2025, chúng tôi đã thực hiện sàng lọc enzyme G6PD cho 7532 trẻ sơ sinh thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên và rút ra một số kết luận như sau:

5.1. Về sàng lọc sơ sinh thiếu enzyme G6PD dựa trên mẫu máu gót chân thấm khô:

- Tỷ lệ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD của trẻ sơ sinh thuộc các tỉnh miền Trung và Tây Nguyên được tham gia sàng lọc tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế là 3,6%, thay đổi từ 1,47% đến 16,67% tùy theo dân tộc. Các dân tộc có tỷ lệ nguy cơ cao là Thái, Nùng, Tày, Tà Ôi; dân tộc Kinh có tỷ lệ nguy cơ cao là 1,97%.
- Tỷ lệ nguy cơ cao có sự khác biệt theo giới, với trẻ sơ sinh nam là 4,39% và trẻ sơ sinh nữ là 2,74%.

5.2. Về chẩn đoán xác định thiếu enzyme G6PD bằng xét nghiệm mẫu máu tĩnh mạch:

- Tỷ lệ trẻ nguy cơ cao thiếu enzyme G6PD được thực hiện xét nghiệm chẩn đoán là 19,56%; trong đó cao nhất là ở tỉnh Thừa Thiên Huế (57,14%) và thấp nhất là Kon Tum (4,76%).
- Trong số trẻ sơ sinh nguy cơ cao được xét nghiệm chẩn đoán, tỷ lệ dương tính thật là 67,92%.
- Các yếu tố liên quan đến kết quả sàng lọc là địa phương gửi mẫu, thời gian từ khi lấy mẫu đến khi xét nghiệm sàng lọc.

Lời cảm ơn: Đề tài này được hỗ trợ kinh phí từ Quỹ nghiên cứu khoa học của Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, mã số đề tài 07BV/24.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Luzzatto L, Bancone G, Dugué PA, Jiang W, Minucci A, Nannelli C, et al. New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. Vol. 102, Bulletin of the World Health Organization. World Health Organization; 2024. 615–617.
2. DelFavero JJ, Jnah AJ, Newberry D. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency and the benefits of early screening. Neonatal Network. 2020;39(5):270–282.
3. AlSaif S, Ponferrada MB, AlKhairy K, AlTawil K, Sallam A, Ahmed I, et al. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates: A comparison between cord and peripheral blood samples. BMC Pediatr. 2017;17(1).
4. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ. 1989;67(6):601–611.
5. Verlé P, Nhan DH, Tinh TT, Uyen TT, Thuong ND, Kongs A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Vietnam. Tropical Medicine and International Health. 2000;5(3):203–206.
6. Lê Vũ Hạnh Phương. Nghiên cứu tần suất xuất hiện một số đột biến gene gây bệnh thiếu hụt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase ở trẻ sơ sinh. Luận văn Thạc sĩ Khoa học. Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. 2017.

7. Sirdah MM, Al-Kahlout MS, Reading NS. National G6PD neonatal screening program in Gaza Strip of Palestine: rationale, challenges and recommendations. *Clinical Genetics*. 2016; 90:191–198.
8. Trần Thị Chi Mai, Nguyễn Thị Phương Cúc. Xác định giá trị sàng lọc thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase của phương pháp đo hoạt độ enzyme trên mẫu máu thấm khô. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2021;143(7):1–7.
9. Võ Thị Hậu, Trần Thị Ngọc Tuệ, Hà Thị Minh Thi. Sàng lọc và chẩn đoán thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng. *Tạp chí Y Dược Huế*. 2024;14(1):78–84.
10. Ngô Thị Bình Minh, Phạm Thanh Long, Lê Minh Khôi, Nguyễn Thị Băng Sương, Nguyễn Hoàng Bắc. Nghiên cứu khảo sát tỷ lệ bất thường của xét nghiệm sàng lọc sơ sinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2021;25(2021):157–162.
11. Châu Khánh Hùng, Lê Thị Việt Nga, Huỳnh Hồng Quang. Đánh giá thiếu men glucose-6-phosphate dehydrogenase trên một số quần thể dân tộc đang sống trong vùng lưu hành sốt rét tại miền Trung - Tây Nguyên. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*. 2018;4(106):36–44.
12. Hoang SC, Blumenschein P, Lilley M, Olshaski L, Bruce A, Wright NAM, et al. Secondary Reporting of G6PD Deficiency on Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Jun 1;9(2).
13. Oliveira YLDC, Oliveira DA, Pinhero LHS, Silva NL, Costa FO, Cipolotti R, et al. Transportation is Pivotal to Newborn Screening of G6PD Deficiency. *Ann Pediatr Child Health*. 2016;8:1176.
14. Flores SR, Hall EM, De Jesús VR. Glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme stability in filter paper dried blood spots. *Clin Biochem*. 2017 Oct 1;50(15):878–881.
15. Lưu Vũ Dũng, Nguyễn Cao Hà Phương, Vũ Văn Tâm. Chương trình sàng lọc sơ sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2019;23(4):226–230.
16. Jalil N, Azma RZ, Mohamed E, Ithnin A, Alauddin H, Baya SN, et al. Evaluation of Glucose-6-phosphate dehydrogenase stability in stored blood samples. *EXCLI J*. 2016 Feb 19;15:155–162.
17. Al-Bedaywi RRR, Salameh KMK, Abedin S, Viswanathan B, Khedr AA, Habboub LHM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal indirect hyperbilirubinemia: a retrospective cohort study among 40,305 consecutively born babies. *Journal of Perinatology*. 2024 Jul 1;44(7):1035–1041.
18. Ngô Thị Thảo. Nghiên cứu đột biến gen G6PD ở một số dân tộc miền Bắc Việt Nam. *Luận án Tiến sĩ Y học*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2023.
19. Ravikumar N, Greenfield G. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency: A Review. *International Journal of Medical Students*. 2020 Dec 17;8(3):281–287.