

# CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH THALASSEMIA BẰNG KỸ THUẬT LAI PHÂN TỬ NGƯỢC TRÊN MÀNG LAI

Hoàng Thị Ngọc Lan, Nguyễn Thị Văn Anh, Lê Phương Thảo, Ngô Thị Tuyết Nhung, Đoàn Thị Huyền  
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

DOI: 10.46755/vjog.2018.1.697

**Từ khóa:** thalassemia, kỹ thuật lai phân tử ngược, đột biến gen globin, chẩn đoán trước sinh.  
**Keywords:** thalassemia, reverse hybridization, prenatal diagnosis.

## Tóm tắt

$\alpha$ - và  $\beta$ - thalassemia là các rối loạn di truyền đơn gen phổ biến nhất trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam. Nghiên cứu được tiến hành trên 88 trường hợp thai của các cặp vợ chồng có nguy cơ cao để con mắc Thalassemia. Các thai phụ được chọc ối và xét nghiệm phân tử bệnh thalassemia nhằm phát hiện các dạng đột biến gen thalassemia ở tế bào ối bằng kỹ thuật lai phân tử ngược (Reverse hybridization) tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2017.

**Kết quả** cho thấy 64/88 trường hợp mang gen đột biến chiếm 72,7%. Trong đó, có 51/64 thai bị đột biến  $\alpha$  – thalassemia (79,7%), 8/64 thai bị đột biến  $\beta$  – thalassemia (12,5%) và 5/64 mang đồng thời đột biến  $\alpha$  (--SEA)- và  $\beta$  – thalassemia (dị hợp tử CD41/42 hoặc dị hợp tử CD 17) hoặc CD 26 (7,8%). Đột biến ( $\alpha$ -SEA) trên gen  $\alpha$  globulin chiếm tỉ lệ 100% thai bị đột biến  $\alpha$  – thalassemia. Trong đó, 47% mang kiểu gen của bệnh  $\alpha$  – thalassemia ở dạng đồng hợp tử. Chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật lai phân tử ngược giúp đưa ra các quyết định về thai nhi cũng như tư vấn di truyền trước hôn nhân đối với các trường hợp phát hiện dị hợp tử bệnh thalassemia.

**Từ khóa:** thalassemia, kỹ thuật lai phân tử ngược, đột biến gen globin, chẩn đoán trước sinh.

## Abstract

### PRENATAL DIAGNOSIS OF THALASSEMIA BY REVERSE HYBRIDIZATION

The alpha and beta thalassemia are the most common inherited single-gene disorders in Vietnam.

**Objective:** to detect the gene mutations that cause thalassemia in amniotic cells by Reverse hybridization techniques.

**Method:** For 88 pregnancies of high-risk couples with Thalassemia. The fetuses were prenatal diagnosed the mutation alleles by Reverse hybridization in Prenatal Diagnosis Center at National Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2017.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):  
Hoàng Thị Ngọc Lan,  
email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn  
Ngày nhận bài (received): 02/04/2018  
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):  
02/04/2018  
Ngày bài báo được chấp nhận đăng  
(accepted): 27/04/2018

**Results:** There were 64/88 fetuses having mutation (72,7%). Among those, 51 cases had  $\alpha$  – thalassemia mutations (79,7%), 8 fetuses were  $\beta$  – thalassemia mutations (12,5%) and 5 fetuses inherited both  $\alpha$  (--SEA) and  $\beta$  – thalassemia or  $\alpha$ - and CD 26 (7,8%). The (--SEA) alleles were found on 51 out of 51 fetuses having  $\alpha$  – thalassemia mutations, 24/51(47%) of these were homozygous genotype. Prenatal diagnosis by Reverse Hybridization could be able to help the couple in making the decisions for the fetus. Prenatal diagnosis of thalassemia is useful for genetic counseling.

**Keywords:** thalassemia, reverse hybridization, prenatal diagnosis.

## 1. Đặt vấn đề

Bệnh Thalassemia là bệnh di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, nguyên nhân là do đột biến gen gây giảm hoặc không tổng hợp protein globin tham gia cấu tạo Hb, dẫn đến thiếu hụt Hb trong hồng cầu [1]. Tại Việt Nam (2015), có khoảng hơn 10 triệu người mang gen bệnh hoặc bị bệnh Thalassemia, khoảng hơn 20000 bệnh nhân cần điều trị và mỗi năm có khoảng 2000 trẻ sinh ra bị bệnh [2]. Bệnh Hb Bart's (thể nặng nhất của bệnh  $\alpha$ - thalassemia) thường gây phù rau thai, thai chết lưu trong tử cung hoặc chết sớm sau sinh. Bệnh nhân  $\beta$  – thalassemia thể nặng có đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép 2 đột biến khác nhau, thường có biểu hiện thiếu máu nặng dần sau 3 - 6 tháng tuổi. Phương pháp điều trị chủ yếu đối với bệnh Thalassemia vẫn là truyền máu, thải sắt, cắt lách và điều trị các biến chứng [1],[3]. Mặc dù hậu quả bệnh là rất nặng nề nhưng hiện nay trên thế giới, các nhà khoa học vẫn chưa tìm được phương pháp điều trị khỏi cho người mắc bệnh này. Do đó, xét nghiệm, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước khi sinh đóng vai trò quan trọng trong việc đưa ra quyết định cá nhân cũng như chuyên môn về phòng ngừa, điều trị bệnh.

Ở Việt Nam, sàng lọc chẩn đoán bệnh Thalassemia trước sinh thường sử dụng các phương pháp multiplex PCR, ARMS-PCR và giải trình tự vùng gen globin. Tuy nhiên, các phương pháp này chỉ có thể phát hiện thấy các đột biến đơn lẻ. Kỹ thuật lai

phân tử ngược trên màng lai (Reverse hybridization) được cải tiến trên cơ sở của kỹ thuật lai phân tử có thể phát hiện cùng lúc được nhiều đột biến khác nhau trên cùng một gen. Tại Việt Nam, kỹ thuật này mới được áp dụng, chưa được sử dụng rộng rãi, vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Sàng lọc trước sinh bệnh Thalassemia bằng kỹ thuật lai phân tử ngược" nhằm phát hiện các dạng đột biến gen gây bệnh Thalassemia ở tế bào ối bằng kỹ thuật lai phân tử ngược giúp chẩn đoán trước sinh và tư vấn hướng di truyền cho bệnh thalassemia

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

88 trường hợp thai nhi của các cặp vợ chồng có nguy cơ cao sinh con mắc Thalassemia (đã được chẩn đoán có mang gen đột biến  $\alpha$ -/ $\beta$ - hoặc có tiền sử sinh con/mang thai được chẩn đoán mắc bệnh Thalassemia) được chọc hút ối và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. Thời gian nghiên cứu: từ ngày 1/1/2017 đến ngày 31/12/2017.

### 2.2. Phương pháp

#### Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### Quy trình kỹ thuật trong nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng bộ Kit: Thalassemia Gene Diagnostic Kit (Code: HBGA-THAL a5-b16) xuất xứ Hồng Kông và có chứng chỉ CE/IVD. Quá trình thực hiện trải qua 4 bước sau:

**Bước 1: Tách chiết ADN**

+ ADN được tách chiết từ mẫu dịch ối bằng phương pháp tách cột của bộ Kit QIAGEN (Đức)  
 + Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của ADN được tách chiết bằng phương pháp đo quang trên máy NanoDrop: Nồng độ ADN 300-380ng/ml, đánh giá độ tinh sạch bằng tỉ lệ A(260nm)/A(280nm)  $\geq 1,8$ .

**Bước 2: Thực hiện phản ứng PCR**

Rã đông  $\alpha$  và  $\beta$  Thalassemia PCR mix ở nhiệt độ phòng. Ly tâm  $\alpha$  và  $\beta$  Thalassemia DNA Taq Polymer và  $\alpha$  và  $\beta$  Thalassemia PCR mix tại 8000rpm/phút trong 1 phút. Sau đó cho vào trong 1 ống tube PCR. Quay nhẹ. Chia hỗn hợp vào các ống PCR. Bổ sung 6  $\mu$ l DNA vào các ống  $\alpha$ -Thalassemia và 3  $\mu$ l DNA mẫu vào các ống  $\beta$ -Thalassemia, lắc nhẹ. Đậy nắp, ly tâm nhẹ (mẫu lắng xuống đáy ống) và chạy chương trình PCR.

**Bước 3: Tiến hành lai sản phẩm PCR trên màng lai HybriMem (MEM-THAL)**

+ Biến tính sản phẩm  $\alpha$  và  $\beta$ -Thalassemia PCR tại 95°C trong 5 phút. Làm ấm dung dịch Hybridization Solution và WB1 tại 45°C trên bể ổn nhiệt. Bổ sung 800 $\mu$ l dung dịch Hybridization Solution đã làm ấm ở 42°C, ủ trong 3 phút. Sau đó bổ sung lên tất cả sản phẩm PCR trên màng lai, ủ 30 phút. Sau đó rửa màng với dung dịch WB1 3 lần. Đưa nhiệt độ máy về 25°C.

+ Bổ sung 500 $\mu$ l dung dịch Blocking Solution tại 30°C ủ 5 phút. Sau đó bổ sung 500 $\mu$ l Enzyme Conjugate tại 25°C, ủ 5 phút. Rửa màng với 800 $\mu$ l dung dịch Solution A. Đưa nhiệt độ máy lên 36°C.

+ Bổ sung 500 $\mu$ l dung dịch NBT/BCIP (từ giếng cuối đến giếng đầu), ủ 5 phút, đóng nắp. Rửa màng với 800 $\mu$ l dung dịch Hybridization Solution, sau đó rửa với 2ml DI water.

**Bước 4: Phân tích kết quả**

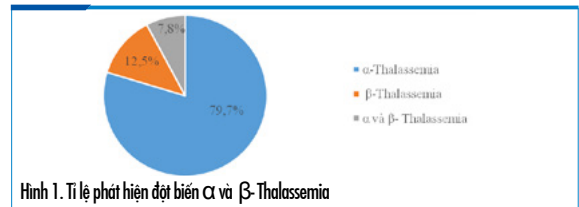
+ Quan sát kết quả trên màng lai HybriMem(MEM-THAL) xác định các loại đột biến sau: đột biến  $\alpha$ : 3 đột biến mất đoạn: --SEA, - $\alpha$ 3.7 và - $\alpha$ 4.2, 2 đột biến điểm: CS, QS; 16 đột biến  $\beta$ : -28(A-G), -29(A-G), Cap(-AAAC), Int(T-G), CD14/15(+G), CD17(A-T), CD27/28(+C),  $\beta$ E(G-A), 1(-C), CD41/42(-TTCT), CD43(G-T), CD71/72(+A), IVS-1-1(G-T), IVS-1-1(G-A), IVS-1-5(G-C), IVS-1-654(C-T).

**3. Kết quả****3.1. Tỉ lệ phát hiện đột biến gen gây bệnh Thalassemia bằng phương pháp Reverse hybridization**

Bảng 1. Tỉ lệ phát hiện đột biến

Kết quả sàng lọc	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Không phát hiện đột biến	24	27,3
Phát hiện có đột biến	64	72,7
Tổng số	88	100

Từ bảng 1 cho thấy, trong tổng số 88 mẫu dịch ối được tiến hành lai phân tử ngược, phát hiện 64 mẫu có mang đột biến (một hoặc nhiều đột biến) chiếm tỉ lệ 72,7% và có 27,3% trường hợp không phát hiện có đột biến.

Hình 1. Tỉ lệ phát hiện đột biến  $\alpha$  và  $\beta$ -Thalassemia

Trong 64 mẫu mang đột biến, có 51 mẫu là đột biến  $\alpha$ -Thalassemia (79,7%), 8 trường hợp là đột biến  $\beta$ -Thalassemia (12,5%) và kiểu hỗn hợp  $\alpha$  và  $\beta$ -Thalassemia là 5 trường hợp (7,8%).

**3.2. Kiểu gen của các mẫu được chẩn đoán mang đột biến  $\alpha$  - thalassemia**

Tất cả 54 mẫu cho kết quả đột biến  $\alpha$ -Thalassemia đều thuộc kiểu đột biến mất đoạn lớn dạng Đông Nam Á -- SEA (100%). Trong đó, có 24/51 (47%) mang kiểu gen SEA ở dạng đồng hợp tử và 27/51(53%) SEA dị hợp tử (--SEA).

**3.3. Kiểu gen của các mẫu được chẩn đoán mang đột biến  $\beta$  - thalassemia**

Trong 8 mẫu bệnh phẩm được chẩn đoán thể  $\beta$  - thalassemia, có 7/8 mẫu ối mang kiểu gen dị hợp tử (87,5%). Có 1 mẫu mang đột biến ở dạng dị hợp tử kép, chiếm 12,5% (mắc bệnh  $\beta$  - thalassemia).

**3.4. Kiểu gen của các mẫu mang đột biến hỗn hợp**

Trong 5 mẫu thì cả 5 mẫu đều có đột biến dị hợp SEA, kết hợp với 1 đột biến của  $\beta$  (dị hợp tử CD41/42 hoặc dị hợp tử CD 17) hoặc kết hợp với dị hợp tử CD 26 (HbE).

## 4. Bàn luận

Bệnh Thalassemia là bệnh di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, bệnh di truyền qua nhiều thế hệ nên việc xác định chính xác kiểu đột biến và kiểu gen cho thai nhi là bước đầu tiên rất quan trọng và là cơ sở khoa học phát hiện người lành mang gen bệnh ngay khi còn là thai nhi. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong 88 mẫu dịch ối được thực hiện xét nghiệm có tới 64 trường hợp phát hiện có đột biến gen liên quan đến Thalassemia, chiếm 72,7% (Bảng 1). Tỷ lệ này tương đồng các với nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc (2015) và Đặng Thị Hồng Vân (2016) với tỷ lệ phát hiện đột biến gen trên mẫu ối các thai phụ được chỉ định xét nghiệm lần lượt là 73,6% và 75,7% [4],[5]. Tỷ lệ phát hiện đột biến của các nghiên cứu đạt mức cao, do các nghiên cứu đều được thực hiện trên các trường hợp thai có nguy cơ cao mắc bệnh Thalassemia truyền từ bố mẹ, cụ thể trong nghiên cứu này là: thai phụ hoặc chồng đã được chẩn đoán có mang gen đột biến  $\alpha$ - $\beta$ -; có tiền sử sinh con/mang thai được chẩn đoán Thalassemia; thai phụ có tiền sử mang thai bị phù thai nhiều lần; theo dõi mang gen Thalassemia qua sàng lọc bằng xét nghiệm công thức máu, điện di huyết sắc tố. Với tỷ lệ phát hiện đột biến trong nhóm có nguy cơ là tương đối lớn như vậy, việc sàng lọc cho tất cả các thai phụ là cần thiết. Vì đây là cơ sở để tiến hành chẩn đoán cho thai nhi.

Trong nhóm phát hiện đột biến, chúng tôi thấy tỷ lệ của các loại đột biến bao gồm:  $\alpha$  - thalassemia,  $\beta$  - thalassemia và hỗn hợp cả hai thể lần lượt là 79,7%, 12,5% và 7,8% (Hình 1). Sự chênh lệch tỷ lệ giữa loại đột biến  $\alpha$  - thalassemia và loại đột biến  $\beta$  - thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hán Hoan (2011) và Đặng Thị Hồng Vân (2016). Điều này có thể được giải thích là do đa số những cặp vợ chồng tham gia thực hiện xét nghiệm được chẩn đoán mang gen đột biến của bệnh  $\alpha$  - thalassemia, phù hợp với mô hình dịch tễ khu vực Đông Nam Á có tỷ lệ mắc  $\alpha$  - thalassemia khá cao [5],[6]. Mặt khác, đột biến gen  $\beta$  - thalassemia có tỷ lệ cao là kiểu hình người lành mang bệnh và không có dấu hiệu bất thường trên siêu âm nên có thể bị bỏ sót trong việc gọi ý và tư vấn đến thực hiện chọc ối xét nghiệm. Ngược lại, đột biến gen

$\alpha$  - thalassemia thường có tỷ lệ người mang gen có triệu chứng hoặc tiền sử phù thai/ sảy thai cao hơn, cơ hội được tham gia vào chương trình chẩn đoán của các đối tượng cũng lớn hơn. Kết quả phát hiện đột biến  $\alpha$  - thalassemia của nghiên cứu cũng tương đồng với nghiên cứu Karnpean R và cộng sự tại Thái Lan năm 2009 [7]. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ của nhóm mang đồng thời 2 đột biến là 5/64 (7,8%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hán Hoan (2011) thực hiện trên 290 thai nhi với tỷ lệ 6,9% mang đồng thời 2 loại đột biến. Các trường hợp này xảy ra là do người cha và/hoặc mẹ là người mang cả hai đột biến và di truyền cho con, các đối tượng cha mẹ này thường chiếm tỷ lệ ít, tuy nhiên chủ yếu gen đột biến của những người này thường mang thể nhẹ của hai bệnh.

Cụ thể hơn, trong nhóm mang đột biến  $\alpha$  - thalassemia, kết quả 100% các mẫu dịch ối được chẩn đoán bệnh  $\alpha$  - thalassemia đều mang đột biến dạng ( $^{-SE}$ A), bao gồm cả đồng hợp và dị hợp. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc và cộng sự (2015) là 84,2% [4]. Điều này có thể lý giải do nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc được tiến hành trên cỡ mẫu lớn hơn, do đó xác suất gặp được các loại allele đột biến khác cao hơn. Và trong nghiên cứu của chúng tôi, những thai phụ và/hoặc chồng được chẩn đoán mang gen  $\alpha$  - thalassemia, hầu hết mang đoạn gen đột biến dạng ( $^{-SE}$ A). Tuy nhiên, 2 nghiên cứu đều chỉ ra rằng tỷ lệ đột biến dạng ( $^{-SE}$ A) là rất cao. Giải thích dựa trên các nghiên cứu trước đây đã thống kê được rằng có đến 60 triệu người trên thế giới mang kiểu gen đồng hợp của ( $^{-SE}$ A) tập trung chủ yếu tại khu vực Đông Nam Á, và cũng tại đây 90% kiểu gen thường gặp là có chứa đoạn gen ( $^{-SE}$ A) [1],[5],[8]. Nghiên cứu cũng phát hiện trong 54 mẫu cho kết quả đột biến  $\alpha$ - Thalassemia có gần một nửa là kiểu gen của bệnh  $\alpha$  - thalassemia ở thể đồng hợp tử ( $^{-SE}/^{-SE}$ ) (47%). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Ko T.M và cộng sự với tỷ lệ 39% thể đồng hợp tử thực hiện tại Đài Loan (1992). Sự khác biệt này có thể giải thích do sự khác nhau giữa đặc điểm dịch tễ của nhóm đối tượng trong nghiên cứu và phương pháp chẩn đoán ở hai nghiên cứu [8]. Đột biến 3 gen (HbH) dẫn đến trẻ có biểu hiện thiếu máu ở mức độ từ trung bình đến nặng và trường hợp đột biến 4 gen (Hb Bart's) gây thai lưu hoặc trẻ tử vong

ngay sau sinh. Sản phụ cũng có thể bị cao huyết áp và có nhiều nguy cơ mắc các tai biến sản khoa khi sinh. Với tỉ lệ phát hiện thể bệnh nặng và trung bình cao, điều này càng củng cố ý nghĩa của phương pháp trong chẩn đoán trước sinh, giúp đưa ra lời khuyên di truyền sớm nhất cho bệnh nhân, đặc biệt trong những trường hợp thai lớn, khi mà ở Việt Nam chỉ được phép đình chỉ thai nghén ở tuổi thai muộn nhất là 28 tuần.

Có 87,5% mẫu dịch ối được chẩn đoán mang đột biến bệnh  $\beta$  - thalassemia ở dạng dị hợp tử (thể nhẹ), trong khi đó chỉ có 12,5% mang đột biến dị hợp tử kép (thể nặng). Lý do bởi gen đột biến của bệnh được di truyền theo quy luật của alen lặn trên NST thường, theo đúng lý thuyết, tỉ lệ những trường hợp kiểu gen dị hợp tử thường chiếm tỉ lệ cao [1]. Kết quả nghiên cứu cũng tương đồng với những kết quả của các nghiên cứu cùng lĩnh vực như của Nguyễn Khắc Hàn Hoan (2011) và Đặng Thị Hồng Vân (2016) [5],[6]. Tuy nhiên, trong thực tế, những cặp vợ chồng là người mang gen dị hợp tử lại thường là những người không có triệu chứng biểu hiện lâm sàng, việc họ phát hiện ra gen bệnh phần lớn do có con mắc bệnh hoặc tình cờ đến khám, được thực hiện xét nghiệm và phát hiện đột biến. Do đó, cần tiến hành sàng lọc bệnh thalassemia cho các thai phụ, lấy đó làm cơ sở cho chỉ định chẩn đoán tìm đột biến ở bố và mẹ, cuối cùng là phát hiện đột biến ở thai, từ đó đưa ra tư vấn hợp

lý cho thai phụ và gia đình để họ có những hướng xử lý phù hợp nhất.

Với những trường hợp thai mang 2 loại đột biến dị hợp trên cả  $\alpha$  (--SEA) và  $\beta$  thalassemia hoặc  $\alpha$  (--SEA) kết hợp CD 26 thì những trường hợp này thai được tư vấn vẫn tiếp tục thai kỳ (thường không có biểu hiện của bệnh tan máu) nhưng các trường hợp này khi xây dựng gia đình không nên lấy những người mang gen trên  $\alpha$  hoặc  $\beta$  thalassemia để có thể cho những đứa con bị bệnh thalassemia.

## 5. Kết luận

Áp dụng kỹ thuật lai phân tử ngược trong chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia ở 88 trường hợp thai nhi có nguy cơ cao mắc bệnh, nhận thấy tỉ lệ phát hiện đột biến gen liên quan đến bệnh đạt mức cao là 72,7%, trong đó có 79,7% là đột biến  $\alpha$  - thalassemia, 12,5% là  $\beta$  - thalassemia và 7,8% ở thể hỗn hợp hai thể. Đột biến -SEA trên gen  $\alpha$  globulin chiếm tỉ lệ 100% thai bị đột biến  $\alpha$  - thalassemia. Đa số thể bệnh  $\beta$  - thalassemia có kiểu hình gen dị hợp tử - người lành mang gen bệnh (87,5%). Sàng lọc trước sinh bệnh thalassemia có ý nghĩa to lớn trong việc phát hiện những trường hợp thai mang gen bệnh nhưng trong tương lai sẽ không có biểu hiện lâm sàng, để từ đó người bác sĩ di truyền có thể đưa ra lời khuyên tiền hôn nhân sớm cho tương lai đứa trẻ và cả những thế hệ sau này.

## Tài liệu tham khảo

1. Cappellini M.-D., Cohen A., Eleftheriou A. và cộng sự. Genetic Basis and Pathophysiology, Thalassaemia International Federation; 2008.
2. Nguyễn Anh Trí. Thalassemia tại Việt Nam, hiện tại và tương lai, Hội nghị khoa học về Thalassemia toàn quốc và khu vực Châu Á - Thái Bình Dương. 2015.
3. Old J., Hartevelde C.L., Traeger-Synodinos J. và cộng sự. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 2: Laboratory Protocols. Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus; 2012.
4. Ngô Diễm Ngọc, Lý Thị Thanh Hà, Ngô Thị Tuyết Nhung và cộng sự. Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh Alpha và Beta Thalassemia trên các thai phụ nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Tạp Chí Y Học Việt Nam; 2015. 434, 83-92.
5. Đặng Thị Văn Hồng, Lê Xuân Hải, và Dương Quốc Chính. Nghiên cứu chẩn đoán trước sinh bệnh THALASSEMIA và mức độ phù hợp HLA của thai nhi với anh/chị ruột bị bệnh. Đại học Y Hà Nội; 2016.
6. Nguyễn Khắc Hàn Hoan, Phạm Việt Thanh, Trương Đình Kiệt và cộng sự. Chẩn đoán trước sinh bệnh Thalassemia trên 290 trường hợp thai. Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học; 2011. 74(3), 1-7.
7. Kampean R., Fucharoen G., Fucharoen S. và cộng sự. Accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis in daily practice with a double-check PCR system. Acta Haematol; 2009. 121(4), 227-233.
8. Ko T.M., Tseng L.H., Hsieh F.J. và cộng sự. Carrier detection and prenatal diagnosis of alpha-thalassemia of Southeast Asian deletion by polymerase chain reaction. Hum Genet; 1992. 88(3), 245-248.