

# PHÒNG BỆNH PHÙ THAI DO HEMOGLOBIN BART'S: SÀNG LỌC NGƯỜI MẸ MANG THAI, PHÁT HIỆN NGƯỜI MANG GEN BỆNH VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH

Ngô Diễm Ngọc<sup>(1)</sup>, Lý Thị Thanh Hà<sup>(1)</sup>, Ngô Thị Tuyết Nhung<sup>(1)</sup>, Nguyễn Thị Phương Mai<sup>(1)</sup>, Trần Danh Cường<sup>(2)</sup>,  
Nguyễn Thị Tân Sinh<sup>(3)</sup>, Trần Hồng Hà<sup>(1)</sup>, Dương Bá Trực<sup>(1)</sup>, Trần Thị Thanh Hương<sup>(2)</sup>, Nguyễn Thanh Liêm<sup>(1)</sup>

(1) Bệnh viện Nhi Trung ương, (2) Đại học Y Hà Nội, (3) Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội

## TÓM TẮT

Hb Bart's - a thalassemia thể nặng là một trong các nguyên nhân gây phù thai phổ biến nhất ở Đông Nam Á. **Mục tiêu nghiên cứu:** Sàng lọc người mẹ mang thai, phát hiện người mang gen  $\alpha^0$  thalassemia và chẩn đoán trước sinh hội chứng phù thai do Hemoglobin Bart's ở các thai phụ có tiền sử và/hoặc bị phù thai. **Đối tượng và phương pháp:** 55 cặp vợ chồng có tiền sử và/hoặc đang có biểu hiện phù thai được sàng lọc người mang gen dựa trên các chỉ số RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, HbA<sub>2</sub>, phân tích ADN và chẩn đoán trước sinh bệnh Hb Bart's. **Kết quả:** 100% là người dị hợp tử đột biến mất đoạn hai gen (--SEA/aa). Chẩn đoán trước sinh cho 7 thai phụ có tiền sử phù thai nhưng chưa biểu hiện phù thai ở lần mang thai hiện tại: 6 thai nhi mắc Hb Bart's (--SEA/--SEA), 1 thai nhi là người mang gen (--SEA/aa). 3 thai nhi sau khi đình chỉ thai được xác định mắc Hb Bart's bằng máu cuống rốn. **Kết luận:** Sàng lọc người mang gen và chẩn đoán trước sinh bệnh phù thai do Hb Bart's có ý nghĩa quan trọng trong tư vấn di truyền, phòng bệnh.

**Từ khóa:** Phù thai, Hb Bart's, đồng hợp tử  $\alpha^0$  thalassemia, a thalassemia thể nặng.

## ABSTRACT

### PREVENTION OF HB BART'S HYDROP FETALIS: DETECTION OF A THALASSEMIA THROUGH PRENATAL SCREENING AND PRENATAL DIAGNOSIS

In Southeast Asia, Hb Bart's - a thalassemia major is the most common cause of Hydrop Fetalis. **Aim:** Screening for  $\alpha^0$  thalassemia carrier and prenatal diagnosis for Hb Bart's for couples affected with Hydrop Fetalis. **Materials and Methods:** 55 couples affected with Hydrop Fetalis were screening by MCV, MCH, DNA analysis and prenatal diagnosis for Hb Bart's. **Results:** 100% of them are heterozygote of (--SEA/aa). Prenatal diagnosis for 7 pregnant women: 7 fetus were diagnosed by DNA testing of amniotic fluids (6 fetus were affected with Hb Bart's, 1 fetus was carrier of (--SEA/aa)). 3 fetus were confirmed by DNA testing of cord blood at birth was affected with Hb Bart's. **Conclusion:** Screening for couples at risk and prenatal diagnosis for Hb Bart's play an important role for genetics counseling and prevention of this disorder.

**Key words:** Hydrop Fetalis, Hb Bart's, a thalassemia major.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Phù thai là một bệnh lý nặng, có tiên lượng xấu đối với các thai nhi mắc bệnh, trong đó nguyên nhân gây phù thai phổ biến nhất là bệnh  $\alpha$  thalassemia thể nặng, hay còn gọi bệnh Hemoglobin Bart's (Hb Bart's), chiếm tới 60-90% các trường hợp phù thai tại Đông Nam Á [1].

Bệnh  $\alpha$  thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen  $\alpha$  globin, gây nên tình trạng giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi  $\alpha$  globin, là thành phần cấu tạo nên phân tử Hemoglobin (Hb) của cả thai nhi ( $\alpha_2\gamma_2$ ) và của người trưởng thành ( $\alpha_2\beta_2$ ). Trong giai đoạn thai, loại Hb được sản xuất chủ yếu là HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Thai nhi không có gen  $\alpha$  globin thì loại Hb được sản xuất chủ yếu sẽ là Hb Bart's ( $\gamma_4$ ). Đây là loại Hb có ái lực cao với oxy, do đó oxy không được vận

chuyển đến tổ chức. Thai nhi mắc bệnh Hb Bart's có biểu hiện thiếu oxy rất nặng, suy tim, phù thai, nhất là ở giai đoạn cuối của thai kỳ, dẫn đến tử vong ngay trong bụng mẹ hoặc ngay sau khi sinh. Bệnh lý này được mô tả đầu tiên vào năm 1960, có tên gọi là bệnh đồng hợp tử  $\alpha^0$  thalassemia hoặc bệnh phù thai do Hb Bart's. [2]

Người mang gen (dị hợp tử)  $\alpha^0$  thalassemia thường không có biểu hiện lâm sàng. Họ có cuộc sống bình thường và có khả năng sinh sản bình thường. Trong khi đó, người bệnh  $\alpha^0$  thalassemia (đồng hợp tử) mất hoàn toàn 4 gen  $\alpha$  globin lại không có khả năng thích nghi với cuộc sống. Nếu một cặp vợ chồng đều là người mang gen  $\alpha^0$  thalassemia sẽ có 25% nguy cơ sinh một em bé bị phù thai do Hb Bart's. Ngoài ra người mẹ mang thai em bé này còn có thể mắc nhiều biến chứng sản khoa nặng

nê như nhiễm độc thai nghén, chảy máu sau đẻ. Theo nghiên cứu tại Quảng Đông, Trung Quốc, trong quần thể người Đông Nam Á, có 4-20% dân số là người mang gen  $\alpha$  thalassemia, và khi sàng lọc bệnh thalassemia cho 53.495 sản phụ, tỷ lệ sản phụ được phát hiện mang gen  $\alpha$  thalassemia là 5.7% [4].

Cụm gen  $\alpha$ -globin bao gồm một gen  $\zeta$ -globin ( $\zeta_2$ ), hai gen  $\alpha$ -globin ( $\alpha_2$  và  $\alpha_1$ ), và bốn giả gen khác. Cụm gen này có chiều dài khoảng 30 kb, nằm trên cánh ngắn NST 16 gần vị trí telomere. Ở Đông Nam Á, loại đột biến phổ biến nhất trong bệnh  $\alpha$  thalassemia là loại đột biến mất đoạn hai gen (--SEA). Loại đột biến này có chiều dài 20.5 kb, bao gồm mất đoạn cả gen  $\alpha_1$  và gen  $\alpha_2$ , không bao gồm gen  $\zeta$ -globin. Đồng hợp tử đột biến này, (--SEA/--SEA) là nguyên nhân phổ biến nhất gây hội chứng phù thai Hb Bart's [3].

Hiện nay tại Việt Nam, hầu hết các cặp vợ chồng có nguy cơ cao với việc sinh con mắc hội chứng phù thai do Hb Bart's vẫn chưa được quan tâm nghiên cứu, thậm chí có những sản phụ có tiền sử phù thai nhiều lần mà vẫn chưa được xác định nguyên nhân. Do đó, chúng tôi kết thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: **Sàng lọc người mẹ mang thai, phát hiện người mang gen  $\alpha^0$  thalassemia và chẩn đoán trước sinh bệnh Hb Bart's ở các thai phụ có tiền sử và/hoặc bị phù thai.**

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

55 cặp vợ chồng có tiền sử và/hoặc bị phù thai chưa rõ nguyên nhân được gửi đến Khoa Di Truyền và SHPT Bệnh Viện Nhi TƯ, từ Trung Tâm Chẩn đoán trước sinh Bệnh Viện Phụ Sản TƯ và Khoa Sản Bệnh Viện Bạch Mai, từ 1/2012-3/2013.

16 mẫu máu của người bình thường được sử dụng làm đối chứng.

### PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

#### 1. Sàng lọc người mang gen $\alpha$ thalassemia:

- Công thức máu: Đánh giá các chỉ số: số lượng hồng cầu (I)-RBC; nồng độ Hemoglobin (g/L)-HGB; thể tích trung bình hồng cầu (fL)-MCV, Huyết sắc tố trung bình hồng cầu (pg)-MCH

-Điện di thành phần Hemoglobin: HbA1 (%); HbA2(%).

#### 2. Tiêu chuẩn người mang gen bệnh $\alpha^0$ thalassemia

- Hồng cầu nhỏ (MCV < 80fL), nhược sắc (MCH < 27pg).

- Chỉ số HbA<sub>2</sub> bình thường hoặc giảm.

#### 3. Chẩn đoán xác định người mang gen bằng kỹ thuật phân tích ADN

- Tách chiết ADN từ mẫu máu ngoại vi chống đông

EDTA, Kit QiaAmp DNA mini kit (Qiagen)

- Kỹ thuật Multiplex GAP PCR nhận biết sự mất đoạn của 3 loại đột biến mất đoạn 2 gen (--/αα): SEA (1349 bp); Thailand (1166 bp); Philippin (1800 bp). Trình tự mỗi được thiết kế theo TPChen [5].

#### 4. Chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật phân tích ADN

- ADN của thai nhi được tách chiết từ mẫu dịch ối trong khoảng thai từ 17-22 tuần, máu cuống rốn đối với những thai ngoài 30 tuần phù thai có chỉ định đình chỉ thai.

- Kỹ thuật Multiplex GAP PCR xác định genotype của thai nhi.

## KẾT QUẢ

**Bảng 1:** Sàng lọc người mang gen bệnh  $\alpha^0$  thalassemia

Mean±SD	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3
N	106	53	16
RBC (109/ML)	5.41 ± 1.025	4.67 ± 0.61	5.3 ± 0.31
HGB (g/dL)	12.19 ± 8.65	9.78 ± 1.11	12.98 ± 1.2
HCT (%)	37.37 ± 12.34	32.29 ± 5.52	34.52 ± 5.25
MCV (fL)	67.40 ± 4.83	68.26 ± 5.19	91.53 ± 2.92
MCH (pg)	21.08 ± 1.53	21.20 ± 1.63	30.51 ± 0.9
MCHC (g/dL)	31.01 ± 1.49	30.88 ± 1.22	33.15 ± 0.94
HbA2 (%)	2.06 ± 0.86	2.18 ± 1.04	2.56 ± 1.11
HbA1 (g/dL)	95.99 ± 6.00	95.90 ± 5.93	95.95 ± 5.90

Nhóm 1: Bao gồm cả vợ và chồng của các cặp vợ chồng có tiền sử/có biểu hiện phù thai

Nhóm 2: Người vợ đang mang thai của các cặp vợ chồng có tiền sử/ biểu hiện phù thai

Nhóm 3: Người bình thường

So sánh giữa 3 nhóm, các chỉ số RBC, Hb, HCT, MCHC, HbA1, HbA2 của cả 3 nhóm không có sự khác biệt rõ rệt. Trong đó, các chỉ số MCV, MCH có sự khác biệt rõ rệt.

**Bảng 2:** Tình trạng của sản phụ

Tuổi mẹ	Tuần thai	Tiền sử phù thai			
		Có		Không	
Tình trạng thai hiện tại					
		Có phù	Không phù	Có phù	Không phù
N	55	55			
Min	17	18			
Max	36	33			
Mean±SD	27.02 ± 4.64	26.65±3.79	24	7	24

Tuổi mẹ trung bình trong nghiên cứu là 27.02 ± 4.64 tuổi, nhỏ nhất là 17 tuổi và lớn nhất là 36 tuổi. Tuổi thai trung bình trong nghiên cứu là 26.65±3.79 tuần, nhỏ nhất là 18 tuần, lớn nhất là 33 tuần. Tình trạng phù thai đánh giá theo siêu âm được chia thành 4 nhóm:

- Có tiền sử phù thai, thai hiện tại đã phát hiện phù: 24 trường hợp.

- Có tiền sử phù thai, thai hiện tại chưa có biểu hiện

phù: 7 trường hợp. Các trường hợp này sẽ được tiến hành chọc dịch ối làm chẩn đoán trước sinh.

- Không có tiền sử phù thai, thai hiện tại có biểu hiện phù: 24 trường hợp

- Không có tiền sử phù thai, thai hiện tại không có phù: 0 trường hợp, hay loại khỏi đối tượng nghiên cứu.

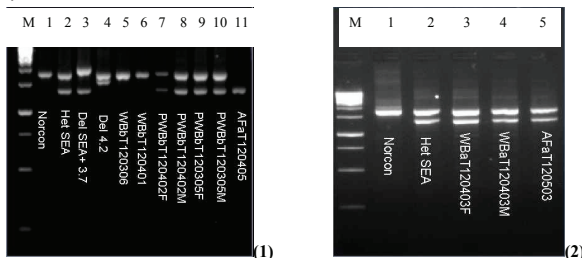
**Bảng 3:** Chẩn đoán hội chứng phù thai do Hb Bart's ở thai nhi

Case	Tuổi mẹ	Tiền sử phù thai (lần)	Tuần thai	Genotype mẹ	Genotype bố	Genotype thai	Mẫu bệnh phẩm
1	29	1	22	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
2	26	1	18	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
3	27	1	18	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
4	26	2	17	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
5	28	1	18	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
6	29	1	18	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
7	36	2	17	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	Dịch ối
8	29	1	32	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	MCR
9	36	2	27	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	MCR
10	25	2	31	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	(--SEA/αα)	MCR

Có 7 sản phụ có tiền sử phù thai, lần mang thai hiện tại chưa phát hiện có dấu hiệu phù trên siêu âm, được chỉ định chọc hút dịch ối làm chẩn đoán trước sinh phát hiện bệnh Hb Bart's. Kết quả chỉ có 1 thai nhi là người dị hợp tử α<sup>0</sup> Thalassemia (--SEA/αα). 6 thai nhi còn lại đều là người đồng hợp tử α<sup>0</sup> Thalassemia (--SEA/--SEA), mắc bệnh Hb Bart's.

Có 3 sản phụ có tiền sử phù thai, lần mang thai hiện tại đã có dấu hiệu phù, đã xác định nguyên nhân do Hb Bart's, có chỉ định đình chỉ thai nghén, được thu thập mẫu máu cuống rốn của thai nhi sau khi đình chỉ làm xét nghiệm khẳng định.

**Hình 1:** Hình ảnh điện di kiểu gen người mang gen và chẩn đoán trước sinh bệnh HbBart's



Hình 1(1): M Marker, L1: Chứng bình thường, L2: Chứng dị hợp tử đột biến SEA (1349bp), L11: Đồng hợp tử đột biến SEA (1349 bp).

Hình 1(2): M Marker, L1: Chứng bình thường, L2: Chứng dị hợp tử đột biến SEA, L3,4: Bố và mẹ dị hợp tử đột biến SEA, L5: Thai nhi dị hợp tử đột biến SEA

**BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, có 55 cặp vợ chồng có tiền sử phù thai và/hoặc đang có biểu hiện phù thai được tiến hành sàng lọc người mang gen bằng các chỉ số huyết học. Chúng tôi so sánh các chỉ số RBC, HBG, HCT, MCV, MCH, MCHC, HbA1, HbA2 của ba nhóm: Nhóm

1: Bao gồm cả vợ và chồng của các cặp vợ chồng có tiền sử/có biểu hiện phù thai; Nhóm 2: Chỉ có người vợ đang mang thai của các cặp vợ chồng có tiền sử/có biểu hiện phù thai; Nhóm 3: Người bình thường. Trong đó, mục đích của phân nhóm 1 và 2 là để đánh giá chính xác hơn tình trạng thiếu máu của sản phụ.

Chúng tôi nhận thấy các chỉ số RBC, HBG, HCT, MCHC, HbA1, HbA2 của cả 3 nhóm không có sự khác biệt rõ rệt. Trong đó, chỉ số RBC, HBG, HCT của nhóm 2 hơi thấp hơn so với nhóm 1 và 3, nhưng vẫn trong giới hạn bình thường, trong khi đó, các chỉ số MCV, MCH, có sự khác biệt rõ rệt. MCV của nhóm 1 và 2 thấp, trung bình giao động trong khoảng 67.40 ± 4.83 fL đến 68.26 ± 5.19 fL. MCH thấp, giao động trong khoảng 21.08 ± 1.53 pg đến 21.20 ± 1.63 pg. Theo một nghiên cứu ở Ontario, Canada, ở người mang gen α<sup>0</sup> thalassemia (--SEA/αα), chỉ số MCV 67.8 ± 3.3 fL, MCH 21.8 ± 1.2 pg [7]. Như vậy, điều này phù hợp với tiêu chuẩn đưa ra ban đầu, và chúng tỏ chỉ số MCV và MCH là 2 chỉ số phản ánh rõ rệt nhất tình trạng thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ, là một biểu hiện điển hình của người mang gen α<sup>0</sup> thalassemia.

Chỉ số HbA<sub>2</sub> thấp hoặc bình thường, trung bình giao động trong khoảng 2.06 ± 0.86% đến 2.18 ± 1.04%. Tuy nhiên, chỉ số HbA2 trong nghiên cứu này chưa loại trừ những trường hợp một người cùng mang gen α thalassemia và gen β thalassemia. Khi đó, chỉ số HbA2 có thể tăng cao hơn mức bình thường, HbA1 giảm thấp, hoặc có kèm theo các Hb bất thường khác như HbE, HbF. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện 10 người vừa mang gen α và β thalassemia. Đặc biệt có 1 cặp vợ chồng cùng là người mang gen của cả 2 gen này. Như vậy cặp vợ chồng này vừa có 25% nguy cơ sinh con mắc Hb Bart's và 25% nguy cơ sinh con mắc β Thalassemia thể nặng.

55 cặp vợ chồng có tiền sử và/hoặc đang biểu hiện phù thai, có hồng cầu nhỏ nhược sắc, chỉ số HbA<sub>2</sub> thấp hoặc bình thường đã được tư vấn và tiến hành xác định kiểu gen của người mang gen α<sup>0</sup> thalassemia. Kết quả phân tích DNA của 12 cặp vợ chồng này cho thấy 100% trong số họ đều mang đột biến mất đoạn hai gen dạng (--SEA/αα). Có được tỷ lệ phát hiện này là do chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu trên các đối tượng nguy cơ cao. Tỷ lệ phát hiện này cũng chứng tỏ chỉ số công thức máu, điện di Hb, kết hợp với khai thác tiền sử, là một công cụ tin cậy để sàng lọc người mang gen α<sup>0</sup> thalassemia.

Tuy nhiên, trên thực tế, có những trường hợp α<sup>0</sup> thalassemia không có thay đổi điển hình về các chỉ số huyết học, hoặc α<sup>0</sup> thalassemia kết hợp với những

dạng bất thường Hb khác, có thể làm ảnh hưởng đến tính chính xác của kết quả sàng lọc. Trong những trường hợp này, phân tích DNA xác định đột biến là một phương pháp thực sự cần thiết. Trong nghiên cứu này, không có trường hợp nào phát hiện thấy đột biến mất đoạn hai gen dạng (--FIL/α) hoặc (--THAI/α). Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn vì đột biến dạng (--SEA/α) là đột biến phổ biến nhất tại khu vực Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam, và hai đột biến còn lại chỉ gặp ở quần thể người có nguồn gốc là người Phillipin và Thailand.

55 thai phụ có tiền sử và/hoặc đang có biểu hiện phù thai ở độ tuổi từ 17-36 tuổi, tuổi trung bình là  $27.02 \pm 4.64$  tuổi. Tuổi thai từ 18-33 tuần, tuổi thai trung bình là  $26.65 \pm 3.79$  tuần. Có 48 sản phụ có hoặc không có tiền sử phù thai và đang có biểu hiện phù thai ở lần mang thai hiện tại. Có 7 thai phụ chỉ có tiền sử phù thai và lần mang thai hiện tại vẫn chưa có dấu hiệu bất thường trên siêu âm, đã được chúng tôi tư vấn và tiến hành chọc hút dịch ối và chẩn đoán trước sinh. Kết quả cho thấy: 1 thai nhi là người mang gen (--SEA/α), 6 thai nhi còn lại đều là người đồng hợp tử α<sup>0</sup> thalassemia, mắc Hb Bart's (--SEA/--SEA) và sẽ phát triển thành phù thai. (bảng 3).

Ngoài ra, có 3 thai phụ đã có biểu hiện phù thai ở 3 tháng cuối của thai kỳ, đã được xác định cả hai vợ chồng đều là người mang gen bệnh α<sup>0</sup> thalassemia ở mức độ huyết đỏ và di truyền phân tử, có chỉ định đình chỉ thai, được chúng tôi thu thập máu cuống rốn để chẩn đoán xác định tình trạng của thai. Kết quả cả 3 trường hợp thai này đều có kiểu gen đồng hợp tử α<sup>0</sup> thalassemia, mắc Hb Bart's (--SEA/--SEA), phù hợp với lâm sàng.

Hiện nay, ở một số nơi trong khu vực Đông Nam Á, đặc biệt ở những nơi chưa thực hiện được kỹ thuật phân tích DNA, có một số quan điểm về chẩn đoán trước sinh phù thai do Hb Bart's chỉ dựa trên hình ảnh siêu âm, không cần sử dụng các phương pháp chẩn đoán can thiệp như chọc ối, sinh thiết gai rau, Tuy nhiên, nhiều trường hợp thai nhi mắc Hb Bart's chưa có biểu hiện phù thai trước 22 tuần thai [9]. Như trong nghiên cứu của chúng tôi, có hai trường hợp phát hiện phù thai ở tuần thứ 32 và 31 của thai kỳ. Do đó, kỹ thuật phân tích DNA của thai nhi vẫn là tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định bệnh Hb Bart's.

## KẾT LUẬN

- Sàng lọc người mang gen bệnh α<sup>0</sup> thalassemia của 55 cặp vợ chồng bị phù thai dựa trên các chỉ số MCV, MCH, HbA<sub>2</sub>, so sánh với chỉ số của người bình thường.

- Kết quả phân tích DNA của 55 cặp vợ chồng: 100% là người dị hợp tử đột biến mất đoạn hai gen (--SEA/α).

- Chẩn đoán trước sinh cho 7 thai phụ: 6 thai nhi mắc Hb Bart's (--SEA/--SEA), 1 thai nhi dị hợp tử α<sup>0</sup> thalassemia (--SEA/α)

- 3 thai nhi sau khi đình chỉ thai được xác định mắc Hb Bart's bằng máu cuống rốn.

## KIẾN NGHỊ:

Xác định người mang gen, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh bệnh phù thai do Hb Bart's ở những tuần thai sớm là biện pháp quan trọng và cần thiết để giảm nguy cơ sinh những em bé mắc bệnh, giảm biến chứng sản khoa nặng nề cho người mẹ và giảm gánh nặng tâm lý cho gia đình người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David H.K.Chui, John S. Wayne. Hydrops Fetalis Caused by α-Thalassemia: An Emerging Health Care Problem, Blood, 1998; Vol 91, No 7: 2213-2222.
2. Elliott P. Vichinsky, Alpha Thalassemia major – new mutation, intrauterine management and outcomes, 2009, Hematology, 35-41.
3. Jingzhong Liu, Xingyuan Jia, Guifang Long. A novel large deletion causing Hb Bart's Hydrop Fetalis in South China, Ann Hematol 2011; 90:125-126.
4. Cornelis L Hartevel, Douglas R Higg, 2010, Alpha Thalassemia, OJRD: 5-13
5. Tyen Po Chen, Ta Chin Liiu, Chao Sung Chang. PCR based analysis of alpha Thalassemia in Southern Taiwan, Int J of Hematol; 2001; 75:277-280.
6. Torpong Sanguansermisri, Pattra Thanaratanakorn. Prenatal Diagnosis of Hemoglobin Bart's Hydrops Fetalis by HPLC analysis of Hemoglobin in Fetal Blood Samples, Blood, 2001. Vol 32, No 1: 181-185.
7. Antonio Cao, Renzo Galanello, M. Christina Rosatelli. Prenatal Diagnosis and Screening of the Hemoglobinopathies, eJIFCC, 1999. No 3: 1-11
8. Vivian Chan, A Ghosh, T K Chan. Prenatal diagnosis of homozygous alpha Thalassemia by direct analysis of uncultured amniotic fluid cells, Brist Med J, 1984. Vol 288: 1327-1329.
9. Le Lie Injo, A Solai, AR Herrera, Hb Bart's Level in Cord Blood and Deletion of alpha globin genes, Blood, 1982; 59: 370-376.