

ĐỘT BIẾN GEN BETA-THALASSEMIA Ở BỆNH NHI MIỀN BẮC VIỆT NAM

Nguyễn Hoàng Nam, Dương Bá Trục
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Beta-thalassemia là bệnh di truyền do giảm hay không tổng hợp được mạch beta-globin trong hemoglobin, do đột biến gen beta-globin. Mục tiêu: Xác định đột biến gen beta-globin ở bệnh nhân beta-thalassemia. Đối tượng và phương pháp: 104 bệnh nhân, 55 là beta-thalassemia, 49 là beta-thalassemia/HbE, từ Hà Nội và 28 tỉnh thành miền Bắc vào Bệnh viện Nhi Trung ương, tuổi từ 0-15, trong đó 71 là dân tộc Kinh, 12 là Thái, 10 là Tày, còn lại là dân tộc khác (Mường, Sán Dìu, Dao, Bô Y). Phát hiện đột biến gen beta-globin bằng các kỹ thuật Multiplex ARMS - PCR, giải trình tự gen và GAP - PCR. Kết quả: Đã phát hiện 208 alen đột biến trên 104 bệnh nhân, với 13 dạng đột biến. Bốn đột biến phổ biến là CD41/42, CD17, CD26, CD71/72; sáu đột biến ít phổ biến là IVS2-654, -28, -88, CD95, IVS1-1, IVS1-5 và ba đột biến hiếm gặp là -140, c441-c442 ins AC, 2.3 kb deletion. Phần lớn đột biến có kiểu hình β^0 , β^E , kiểu hình β^+ ít phổ biến. Chưa thấy có sự khác biệt về đột biến gen beta-globin giữa các dân tộc miền Bắc Việt Nam, trừ CD26 và -28. Đột biến CD26 phổ biến ở dân tộc Thái hơn Kinh và Tày. Đột biến -28 thấy nhiều ở dân tộc Tày hơn Kinh. Phần lớn đột biến ở tiến trình dịch mã, ít hơn ở tiến trình hoàn thiện RNA và sao mã, nhiều ở exon hơn ở intron và vùng khởi động. Kiểu gen $\beta^0\beta^0$, $\beta^0\beta^E$ phổ biến hơn $\beta^0\beta^+$, $\beta^0\beta^E$ và $\beta^+\beta^+$.

Kết luận: Đột biến gen beta-thalassemia ở miền Bắc cũng tương tự như ở miền Nam và Trung Việt Nam. Beta-thalassemia ở Việt Nam chủ yếu là β^0 -thalassemia, beta-thalassemia/HbE.

ABSTRACT

THE SPECTRUM BETA-THALASSEMIA MUTATIONS OF CHILD PATIENT IN NORTH VIETNAM

Nguyen Hoang Nam, Duong Ba Truc, Ly Thanh Ha, Ngo Diem Ngoc,
Ngo Thi Tuyet Nhung, Nguyen Thi Mai Huong, Bui Ngoc Lan

Beta-thalassemia is a hereditary disease by a decreased rate or no synthesis of beta-globin in hemoglobin, due to mutations in beta-globin gene. **Objective:** To detect the beta-globin gene mutations in beta-thalassemia patients. **Material and methods:** 104 unrelated patients, including 55 beta-thalassemia and 49 beta-thalassemia / HbE from Hanoi and 28 provinces and cities in north Vietnam at the National Hospital of Pediatrics, ages from 0-15; including 71 Kinh people, 12 Thai, 10 Tay, and other people (Muong, San Diu, Dao, Bo Y). B-globin gene mutations were analyzed by Multiplex ARMS - PCR, gene sequencing and GAP - PCR. **Results:** 208 mutation alleles were founded from 104 unrelated patients with 13 various types of mutations. Four common mutations are CD41/42, CD17, CD26, CD71/72; six less common mutations are IVS2-654, -28, -88, CD95, IVS1-1, IVS1-5;

Nhận bài: 2-10-2018; Thẩm định: 15-10-2018

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Nam

Địa chỉ: Khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Nhi Trung ương

and three rare mutations are -140, c441-c442 ins AC, and 2.3kb deletion. The most common phenotypes of mutations are β^0 , β^E the β^+ phenotypes are less common. There are no significant difference on beta-globin gene mutations in various people ethnic groups in North Vietnam, except CD26 and -28 mutation. Mutation of CD26 are frequent in Thai than Kinh and Tay people. Mutation of -28 are more common in Tay than Kinh people. Almost of mutations were observed in RNA translation than RNA processing and transcription, more in exon than in intron and promoter sites. Genotype $\beta^0\beta^0$, $\beta^0\beta^E$ are more popular than $\beta^0\beta^+$, $\beta^0\beta^E$ and $\beta^+\beta^+$.

Conclusions: Beta-thalassemia mutations in the north are the same in south and central Vietnam. The majority of beta-thalassemia in Vietnam are β^0 -thalassemia, β -thalassemia/HbE.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Beta-thalassemia là bệnh di truyền phổ biến ở Việt Nam [1]. Nghiên cứu đột biến gen là cơ sở quan trọng cho tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh. **Mục tiêu:** Xác định đột biến gen beta-globin ở bệnh nhân beta-thalassemia điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 104 bệnh nhân, gồm 55 beta-thalassemis và 49 beta-thalassemia/HbE, tuổi từ 0-15, nam có 59, nữ có 45. Bệnh nhân là

dân tộc Kinh 71 (68,3%), dân tộc ít người có 33 (31,7%), trong đó dân tộc Thái là 12, Tày là 10, còn lại 5 là dân tộc khác (Mường, Sán Diu, Dao, Bố Y). Bệnh nhân đến từ Hà Nội là 14 (13,5%), còn lại ở rải rác trong 28 tỉnh thành khác ở miền Bắc.

2.2. Phương pháp: Mô tả, phân tích, tiến cứu. Phát hiện đột biến gen beta-globin bằng kỹ thuật Multiplex ARMS-PCR, giải trình tự gen và GAP-PCR. Phân bố đột biến gen theo Hiệp hội Thalassemia quốc tế [2].

3. KẾT QUẢ

3.1. Các đột biến gen beta-globin phát hiện

Bảng 1. Các đột biến gen β -globin ở bệnh nhân β -thalassemia

Đột biến gen β -globin ở β -thalassemia	Kiểu hình	Số alen đột biến	Tỷ lệ %
CD 41/42 (-TCTT)	β^0	63	30.3
CD 17 (AA - TAG)	β^0	62	30.0
CD 26 (GAG - AAG)	HbE	49	23.5
CD 71/72 (+ A)	β^0	10	4.8
IVS 2 - 654 (C - T)	β^+	6	2.9
-28 (A - G)	β^+	6	2.9
-88 (C - T)	β^{++}	3	1.4
CD95 (TAC - TAA)	β^0	2	1.0
IVS 1 - 1 (G - T)	β^0	2	1.0
IVS 1- 5 (G - C)	β^0	2	1.0
Các đột biến hiếm gặp	β^+	3	1.4
C-140 (C - T)		1	0.5
C-441-C442 ins AC		1	0.5
2.3kb - deletion		1	0.5
Tổng		208	100.0

Nhận xét:

- Bốn dạng đột biến phổ biến nhất là CD 41/42, CD 17, CD 26, CD 71/72; 6 dạng đột biến ít phổ biến hơn là IVS 2 - 654, - 88, CD95, IVS 1-1, IVS 1- 5 và 3 đột biến hiếm là -140, c441-c442 ins AC, 2.3kb-deletion.

- Đa số đột biến có kiểu hình β^0 và β^E , đột biến kiểu hình β^+ ít gặp hơn.

3.2. Phân bố đột biến gen theo vị trí và chức năng gen

Bảng 2. Phân bố đột biến gen β -globin ở bệnh nhân β -thalassemia theo vị trí

Vị trí	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Vùng khởi động (Promotor) - 28 (A - G) - 88 (C - T)	9	4,3
Exon 1 CD17 (AAG - TAG)	62	30,0
Intron 1 IVS 1 - 1 (G - T) IVS 1 - 5 (G - C)	4	1,9
Exon 2 CD26 (GAG - AAG) HbE CD41/42 (-TTCT) CD71/72 (+ A) CD 95 (TAC - TAA)	124	59,6
Intron 2 IVS 2-654 (C - T)	6	2,9
Đột biến khác	3	1,4
Tổng	208	100,0

Nhận xét: Đột biến xảy ra ở nhiều vị trí gen, phổ biến nhất ở exon hơn intron và khởi động.

Bảng 3. Phân bố đột biến gen β -globin ở bệnh nhân β -thalassemia theo chức năng

Chức năng gen	Số lượng	Tỷ lệ %
Đột biến sao mã (Tạo kiểu hình β^+) Yếu tố điều hòa khởi động - 28 (A - G) - 88 (C - T)	9	4,3
Đột biến hoàn thiện RNA (Tạo kiểu hình β^0 hoặc β^+) Vị trí đầu kết nối IVS 1 - 1 (G - T) IVS 1 - 5 (G - C) IVS 2 - 654 (C - T)	10	4,8
Đột biến dịch mã RNA (Tạo kiểu hình β^0) - Codon vô nghĩa CD17 (AAG - TAG) CD26 (GAG - AAG) CD95 (TAC - TAA) - Dịch khung CD 41/42 (- TTCT) CD71/72 (+A)	186	89,4
Đột biến ít gặp khác	3	1,4
Cộng	208	100,0

Nhận xét: Đa số đột biến xảy ra ở giai đoạn dịch mã RNA (89,4%), ít hơn ở giai đoạn hoàn thiện RNA (4,8%) và phiên mã (4,3%).

3.3. Phân bố đột biến gen β -globin theo kiểu gen

Đã phát hiện 25 kiểu phối hợp đột biến ở 104 bệnh nhân tạo thành 5 nhóm kiểu gen $\beta^0\beta^0$, $\beta^+\beta^+$, $\beta^0\beta^+$, $\beta^0\beta^E$, và $\beta^+\beta^E$.

Bảng 4. Phân bố đột biến gen β -globin ở β -thalassemia theo kiểu gen

Kiểu gen	Kiểu gen phối hợp đột biến	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
$\beta^0\beta^0$	- Đồng hợp tử: CD41/42 - CD41/42	9	8,7
	CD17 - CD17	8	7,7
	- Dị hợp tử kép 2 đột biến: CD41/42 - CD17	15	14,4
	CD17 - CD 71/72	3	2,9
	CD41/42 - CD71/72	3	2,9
	CD41/42 - CD95	1	0,96
	CD41/42 - IVS 1 - 5	1	0,96
	$\beta^+\beta^+$	Dị hợp tử kép 2 đột biến: IVS 2.654 - 2.3 kb del	1 1
$\beta^0\beta^+$		Dị hợp tử kép 2 đột biến: - 28 - CD17	14 3
	- 28 - CD41/42	2	1,9
	- 88 - CD 41/42	2	1,9
	CD17 - IVS 2-654	2	1,9
	CD41/42 - IVS 2-654	1	0,96
	CD71/72 - IVS 2-654	1	0,96
	IVS 1 - 1 - IVS 2-654	1	0,96
	- 140 - CD17	1	0,96
	CD17 - c441-c442 ins AC	1	0,96
	$\beta^0\beta^E$	Dị hợp tử phối hợp HbE: CD17 - CD26	47 21
CD41/42 - CD26		20	19,2
CD71/72 - CD26		3	2,9
IVS 1-1 - CD26		1	0,96
IVS 1-5 - CD26		1	0,96
CD95 - CD26		1	0,96
$\beta^+\beta^E$		Dị hợp tử phối hợp HbE: - 28 - CD26	2 1
	- 88 - CD26	1	0,96

Nhận xét:

- Kiểu gen $\beta^0\beta^0$ có 40 bệnh nhân; trong đó có 17 đồng hợp tử với 2 kiểu phối hợp đột biến, và 23 dị hợp tử kép với 5 kiểu phối hợp đột biến.
- Kiểu gen $\beta^+\beta^+$ có 1 bệnh nhân dị hợp tử kép với 1 kiểu phối hợp đột biến.
- Kiểu gen $\beta^0\beta^+$ có 14 bệnh nhân dị hợp tử kép với 9 kiểu phối hợp đột biến.
- Kiểu gen $\beta^0\beta^E$ có 47 bệnh nhân dị hợp tử phối hợp HbE, với 6 kiểu phối hợp đột biến.
- Kiểu gen $\beta^+\beta^E$ có 2 bệnh nhân dị hợp tử phối hợp HbE với 2 kiểu phối hợp đột biến gen.

3.4. Phân bố đột biến gen theo dân tộc

Bảng 5. Phân bố đột biến gen beta-globin ở beta-thalassemia theo dân tộc

Đột biến gen β - globin	Kinh		Tày		Thái		Khác (Mường, Nùng, Sán Điêu, Dao, Bồ Y)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CD41/42 (-TCTT)	43	30,3	10	50,0	6	25,0	4	18,2
CD17 (AAG - TAG)	41	29,9	6	30,0	6	25,0	9	40,9
CD26 (GAG - AAG)	33	23,2	1	5,0	12	50,0	3	13,7
CD71/72 (+A)	8	5,6	1	5,0	0		1	4,5
IVS 2-654 (C - T)	5	3,5	0		0		1	4,5
- 28 (A - G)	3	2,1	1	5,0	0		2	9,1
- 88 (C - T)	3	5,6	0		0		0	
CD95 (TAC - TAA)	2	1,4	0		0		0	
IVS 1-1 (G - T)	2	1,4	0		0		0	
IVS 1-5 (G - C)	1	0,7	0		0		1	4,5
Đột biến hiếm gặp	1	0,7	1	5,0	0		1	4,5
Cộng	142	100,0	20	100,0	24	100,0	22	100,0

Nhận xét: Chưa thấy sự khác biệt nhiều về phân bố đột biến gen ở các dân tộc, trừ CD26 và -28. Đột biến CD26 thấy nhiều ở dân tộc Thái hơn Kinh và Tày (p<0,05), Đột biến -28 thấy nhiều ở dân tộc Tày hơn Kinh (<0,05).

4. BÀN LUẬN

4.1. Các đột biến gen β-globin phát hiện

Kết quả trình bày ở bảng 1 cho thấy đã phát hiện 208 alen đột biến ở 104 bệnh nhân β-thalassemia, với 13 dạng đột biến khác nhau. Tỷ lệ phát hiện đột biến rất cao, tới 100%, vì các đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân β-thalassemia thể nặng và trung

gian. Các dạng đột biến gen beta-globin phát hiện được nhiều hơn so với các nghiên cứu trước đây đã có ở Việt Nam, đó là đột biến -88 (C-T), CD95 (TAC-TAA), -140 (C-T), c441-c142 ins AC và 2,3 kb deletion. Hầu hết đột biến gen beta-globin là đột biến không xóa đoạn, đột biến xóa đoạn ít. Nghiên cứu này đã phát hiện 1 đột biến xóa đoạn 2,3kb deletion. Phần lớn đột biến có kiểu hình B⁰, nhiều hơn kiểu hình B⁺.

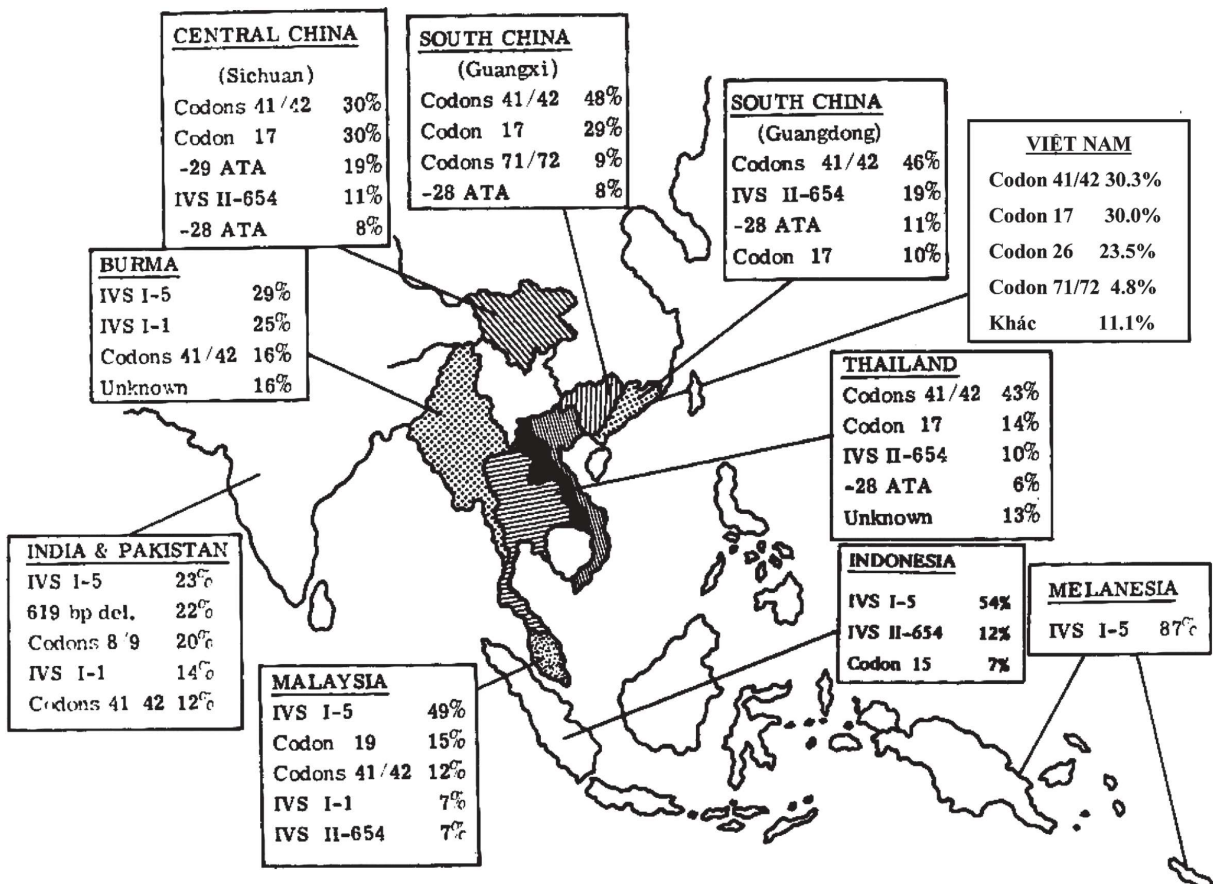
Bảng 6. Tần số các đột biến gen beta-globin ở bệnh β-thalassemia tại Việt Nam

Đột biến	Miền Bắc (Nghiên cứu này)	Miền Bắc 2.000 [4]	Miền Trung 2013 [5]	Miền Nam 2001 [6]	Miền Nam 2002 [7]
CD41/42 (-TCTT)	30,3%	34,5%	+	35,7%	43,5%
CD17 (AAG--TAG)	30,0%	48,3%	+	25%	13,0%
CD26 GAG--AAG)	23,5%	-	+	-	-
CD71/72 (+A)	4,8%	3,5%	-	7,3%	8,7%
IVS 2-654 (C--T)	2,9%	13,8%	-	7,3%	13,0%
-28 (A-G)	2,9%	-	-	7,3%	-
-88 (C-T)	1,4%	-	-	-	-
CD95 (TAC--TAA)	1,0%	-	-	-	-
IVS 1-1 (G--T)	1,0%	-	+	6,0%	4,4%
IVS 1-5 (G-C)	1,0%	-	-	-	-
c-140 (C-T)	0,5%	-	-	-	-
c441-c442 ins AC	0,5%	-	-	-	-
2.3 kb deletion	0,5%	-	-	-	-
Khác	-	-	-	11,8%	17,4%

Nhận xét: Thống nhất với các nghiên cứu đã có ở Việt Nam, các đột biến phổ biến ở Việt Nam, từ Bắc đến Nam là CD41/42, CD17, CD71/72, và CD2-654, và CD26.

Bảng 7. So sánh đột biến gen β -globin ở một số nước Châu Á

Đột biến	Việt Nam (Nghiên cứu này)	Thái Lan 1997	Nam Trung Quốc 2010	Malaysia 2004	Singapore 2005	Indonesia 2005 [2]	Hàn Quốc 2002	Nhật Bản 2005 [2]
CD41/42	30,3%	41,6%	19,6%	-	45,0%	40,2%	4,2%	7,3%
CD17	30,0%	16,5%	15,9%	9,3%	11,8%	2,0%	21,2%	0,4%
CD26	23,5%	-	12,6%	19,0%	-	-	-	-
CD71/72	4,8%	2,1%	3,7%	-	-	2,4%	-	-
IVS 2-654	2,9%	8,0%	9,3%	-	32,4%	6,0%	-	14,6%
-28	2,9%	9,3%	20,1%	-	-	-	-	0,4%
-88	1,4%	-	-	-	-	-	-	-
CD95	1,0%	-	-	-	-	-	-	-
IVS 1-1	1,0%	-	-	-	-	-	-	-
IVS 1-5	1,0%	1,3%	2,3%	4,8%	-	3,8%	-	1,2%
C-140	0,5%	-	-	39,5%	1,0%	9,6%	-	-
C441-C442 ins	0,5%	-	-	-	-	-	-	-
AC	0,5%	-	-	-	-	-	-	-
2.3 kb del	-	21,2%	16,5%	33,4%	-	3,8%	74,6%	-
Khác	-	-	-	-	-	-	-	-



Hình 1. Phân bố đột biến gen β -thalassemia phổ biến ở châu Á

* Việt Nam: [Nghiên cứu này] * Các nước khác: [8]

Như vậy, các đột biến phổ biến phát hiện được trong nghiên cứu này khá giống các đột biến phổ biến tìm thấy ở nhiều nước Đông Nam châu Á. Các đột biến phổ biến tìm thấy ở Việt Nam khá giống với các đột biến ở Trung Quốc, Thái Lan, và một phần giống với một số nước

khác ở Đông Nam châu Á, trừ Malaysia với tần số khá cao.

Kết quả các đột biến β -thalassemia trong nghiên cứu này khác nhiều so với các đột biến β -thalassemia ở các nước khu vực Địa Trung Hải và châu Âu.

Bảng 8. Các đột biến β -thalassemia phổ biến ở một số nước châu Âu, Địa Trung Hải [5]

Quốc gia	Đột biến	Quốc gia	Đột biến
Pháp	CD39 C - T 41,9%	Italia	CD39 C - T 41,0%
	IVS 1-110 G - A 25,7%		IVS 1-110 G - A 23,5%
	IVS 1-1 G - A 10,5%		IVS 1-6 T - C 10,1%
	IVS 1-6 T - C 8,6%		IVS 1-1 G - A 10,1%
Tây Ban Nha	CD39 C - T 50,0%	Hy Lạp	IVS 1-110 G - A 43,1%
	IVS 1-110 G - A 16,5%		CD39 C - T 20,9%
	IVS 1-6 T - G 12,6%		IVS 1-1 G - A 13,5%
	IVS 1-1 G - A 11,5%		IVS 1-6 T - C 8,6%
Bồ Đào Nha	CD39 C - T 37,3%	Cyprus	IVS 1-110 G - A 78,4%
	IVS 1-1 G - A 21,0%		IVS 1-6 T - C 6,4%
	IVS 1-1 T - C 19,0%		IVS 2-745 C - G 5,7%
	IVS 1-110 G - A 11,5%		
Vương Quốc Anh	CD39 C - T 34,8%	Sardinia	CD39 C - T 95,7%
	CD 121 G - A 13,0%		CD6 - A
	IVS 1-1 G - A 8,7%		IVS 2-745 C - G
	CD5 - CT 8,7%		

4.2. Phân bố đột biến gen β -globin theo vị trí, chức năng và kiểu gen

Vị trí đột biến gen có ý nghĩa lớn với chức năng gen, biểu hiện gen [9]. Kết quả trình bày ở các bảng 2, 3, 4 cho thấy, phổ biến đột biến ở exon (89,6%); ít hơn ở vị trí intron (4,8%) và khởi động (4,3%), cũng như xảy ra ở quá trình dịch mã RNA (89,4%) nhiều hơn hoàn thiện RNA (4,8%) và sao mã (4,3%). Kiểu gen $\beta^0 \beta^E$ phổ biến nhất (45,2%), tiếp theo là $\beta^0 \beta^0$ (38,46%), $\beta^0 \beta^+$ (13,46%), $\beta^+ \beta^E$ (1,92%), và $\beta^+ \beta^+$ (0,96%). Có hai nghiên cứu gần đây về kiểu gen β -globin ở Việt Nam cũng cho kết quả tương tự [10][11]. Từ đó chúng tôi có thể rút ra kết luận, ở Việt Nam β^0 -thalassemia phổ biến hơn β^+ -thalassemia, beta-thalassaemia/HbE gặp nhiều. Kết luận này phù hợp với các nghiên cứu trước đây đã có ở Việt Nam, và phù hợp với đặc điểm β -thalassemia ở khu vực Đông Nam châu Á. Do đó lâm sàng, β -thalassemia ở Việt Nam sẽ là thể nặng nhiều hơn.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đột biến gen β -globin của 104 bệnh nhi β -thalassemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương, xin rút ra một số kết luận:

- Đã phát hiện 208 alen đột biến ở 104 bệnh nhân β -thalassemia, tỷ lệ đột biến 100%, với 13 dạng đột biến. Có 4 dạng đột biến phổ biến nhất là CD41/42, CD17, CD26 và CD71/72, 6 dạng đột biến ít phổ biến hơn là IVS2.654, - 28, - 88, CD95, IVS 1.1 và IVS 1-5, và 3 dạng đột biến hiếm là -140, c441 - c442 ins AC, và 2.3kb deletion. Đa số (68%) đột biến có kiểu hình β^0 , và β^E , đột biến có kiểu hình β^+ ít hơn.

- Phần lớn các đột biến xảy ra ở quá trình dịch mã RNA, ít hơn ở tiến trình hoàn thiện RNA và ở giai đoạn sao mã; phổ biến ở exon hơn intron và khởi động.

- Đã phát hiện 25 kiểu gen phối hợp đột biến, 5 kiểu phối hợp phổ biến nhất là CD17-CD26,

CD41/42-D26, CD41/42-CD17, CD41/42-CD41/42 và CD17-CD17. Kiểu gen $\beta^0\beta^E$ phổ biến nhất, sau đó đến $\beta^0\beta^0$, $\beta^0\beta^+$, $\beta^+\beta^E$, $\beta^+\beta^+$.

- Chưa thấy sự khác biệt nhiều về phân bố các đột biến ở các dân tộc, trừ đột biến CD26 và -28. Đột biến CD26 gặp nhiều ở dân tộc Thái, hơn Kinh và Tày. Đột biến -28 phổ biến ở dân tộc Tày hơn Kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Khanh (2008). *Thalassemia. Huyết học lâm sàng Nhi khoa*. Xuất bản lần 2 - NXB Y học: 132 -146.
2. Galanello R, Eleftheriou A, Old J., Petrou M, Angastinictis M. (2005): Beta-Thalassemia Mutation Data: Frequency and distribution. *Prevention of Thalassemia and other Hemoglobin Disorders, Thalassemia International Federation V3*: 154 - 157.
3. Antonio Cao, Renzo Galanello (2010): Beta-thalassemia, *Genetics in Medicine*. 12: 61-76.
4. Filon DO., Richmlewitz EA, Kot A., Bá Trức Dương (2000). Molecular analysis of beta - thalassemia in Việt Nam. *Hemoglobin* 24: 94-104.
5. Le Minh Triet (2013). *Hemoglobinopathies in mountainous region of Thua Thien Hue, Vietnam*. PhD thesis in Biochemistry and Molecular Biology, University of Sassari.
6. Lê Thị Hảo, Pissard S, Van PH, Lacobe C, Hanh TD, Gossens M, Kiệt TD. (2001). Molecular analysis of beta-thalassemia in South Vietnam *Hemoglobin* 25: 305-309.
7. Saovaros S, Trần Minh Hiếu, Thongperm M, Prance W, Trần Văn Bé, Trần Văn Bình, Suthat Fucharoen (2002). Molecular analysis of beta - thalassemia in South Vietnam, *J. of Hemoglobin* 71: 85-88.
8. Suthat Fucharoen and Prance Winichagoon (2011). *Haemoglobinopathies in Southeast Asia*. *India J. Med. Res.*, 134(4) : 498 -50.
9. Thein SL (2013). The Molecular basis of beta - thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspective Medicine*, 3: 1 -23.
10. Phạm Thị Ngọc Nga, Nguyễn Minh Tuấn, Nguyễn Trung Kiên (2018). Các kiểu đột biến gen gây beta-thalassemia trên bệnh nhân đang điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 năm 2016. *Y học Việt Nam*, 467: 427 - 434.
11. Bạch Thị Như Quỳnh, Lê Hồng Thu, Nguyễn Thị Hồng, Nguyễn Văn Thành, Dương Quốc Chính (2018). Nghiên cứu đặc điểm gen đột biến ở bệnh nhân thalassemia tại Hải Phòng và báo cáo trường hợp bệnh nhân nghi ngờ mang đột biến hiếm. *Y học Việt Nam*, 467: 417 - 42.