ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG THEO THỂ BỆNH Ở TRẺ MẮC THALASSEMIATẠI BỆNH VIỆN SẢN-NHI TỈNH QUẢNG NGÃI

Phạm Thị Ngọc[1], Nguyễn Đình Tuyến[1]

Mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng theo thể bệnh ở trẻ mắc bệnh Thalassemia

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 64 bệnh nhi được chẩn đoán Thalassemia từ tháng 01- 9 năm 2021 tại Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ngãi.

Kết quả:

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi trung bình là 3,5±2,9, nhóm tuổi từ 2 đến dưới 5 tuổi chiếm tỷ lệ 46,9% (30/64). Tỉ số nam/nữ: 1,46/1, nông thôn cao hơn thành thị. Đa số trẻ trong nhóm nghiên cứu là dân tộc kinh, chiếm tỷ lệ 78,1% (50/62). Lý do vào viện vì khám sức khỏe 31,3% (20/64), đi khám vì triệu chứng da xanh tái 23,4% (15/64) và thấp nhất là lý do tiêu chảy 3,1% (2/64). Khám lâm sàng da, niêm nhợt 62,5 %, không có trường hợp nào xạm da, lợi thâm. Đa số trẻ trong nhóm nghiên cứu là α-Thalassemia thể ẩn chiếm tỷ lệ 60,9%. Sự phân bố thể bệnh theo giới, dân tộc không có sự khác biệt với p>0,05.

Kết quả xét nghiệm: Hb trung bình 9,4±1,6 g/dl. MCH, MCV, RDW trung bình lần lượt là 20,4±2,9 pg; 68±8,1 fL; 17,3±0,1 %. Nồng độ sắt huyết thanh trung bình là 12,8 ± 6,3 µmol/l, giá trị nhỏ nhất là 1,6 µmol/l, lớn nhất là 30,6 µmol/l. Nồng độ Ferritin trung bình là 147,1 ± 133,5 µmol/l, giá trị nhỏ nhất là 33,2 ng/dl, lớn nhất là 694,6 ng/dl.

Kết quả điện di: Trong α-Thalassemia thể nhẹ tất cả bệnh nhân đều có HbA trên 95,2 %, trung bình 96,9%, HbA2 dưới 3,5%, trung bình 2,4%, HbF trung bình là 1,1%. Trong thể HbH có giá trị trung bình của HbA là 83,4%, HbA2 là 1,7%, HbF là 1,3 %, có sự hiện diện của HbH với giá trị trung bình là 10,7%. Trong thể β-Thalassemia có giá trị trung bình của HbA là 85%, giá trị trung bình của HbA2 là 3% (giá trị nhỏ nhất là 1,3%, giá trị lớn nhất là 6,1%), giá trị trung bình của HbF là 10,8%. Trong thể β-Thalassemia/HbE có HbA là 67,7%, HbA2 là 3,56%, HbF là 12,3%, có sự hiện diện của HbE với giá trị trung bình là 28,04%.

Kết luận: Tỷ lệ mang gen bệnh Thalassemia cao. Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ không có triệu chứng lâm sàng đến có triệu chứng lâm sàng nặng, như thiếu máu. Xét nghiệm điện di huyết sắc tố góp phần chẩn đoán bệnh Thalassemia.

Từ khóa: Thalassemia, Bệnh tan máu bẩm sinh, Điện di huyết sắc tố, Bệnh viện Sản-Nhi tỉnh Quảng Ngãi.

1 Bệnh viện Sản-Nhi tỉnh Quảng Ngãi

Người chịu trách nhiệm chính: TS.BS Nguyễn Đình Tuyến

Email: nguyendinhtuyen889@gmail.com

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH THALASSEMIA AT QUANG NGAI HOSPITAL FOR WOMEN AND CHILDREN

Pham Thi Ngoc[1], Nguyen Dinh Tuyen[1]

Background: Thalassemia belongs to the group of congenital hemolytic diseases, monogenic inheritance, and recessive character. Hemoglobin electrophoresis helps in the diagnosis of this disease. This technique has been put into operation at Quang Ngai Hospital for Children and Women since January 2021, helping in the diagnosis and treatment of Thalassemia in their home province as well as reducing the difficulty in monitoring and medical treatment cost for patients. There hasn't been a study on Thalassemia in Quang Ngai yet. We study to evaluate the clinical and subclinical characteristics of children with Thalassemia.

Objective:

To describe some clinical and subclinical characteristics according to disease form in children with Thalassemia at Quang Ngai Hospital for Women and Children.

Method:

A descriptive cross-sectional study on 64 children diagnosed with Thalassemia at Quang Ngai Hospital for Women and Children from January 2021 to September 2021.

Result:

Clinical characteristics: The mean age is 3.5±2.9 years, the age group from 2 to under 5 years old accounts for 46.9%. The rate of male/female is 1.46/1, its proportion in rural areas is more than in urban areas. The majority of children in the study are the Kinh, accounting for 78.1%. Among them, 20 children admitted to the hospital for check-ups account for 31.3%, 15 children with pale skin account for 23.4% and the lowest rate is diarrhea with 2 children, accounting for 3.1%. In children with skin symptoms, pale mucous membranes reach 62.5%, there is no case of dark skin and black gums. Most of the children in the study group are α-Thalassaemia hidden, accounting for 60.9%. There is no difference in the distribution of disease by gender and ethnicity, with $p>0.05$.

Subclinical characteristics: The average Hb 9.4±1.6g/dl. The mean MCH, MCV and RDW are 20.4±2.9pg, 68±8.1fL, 17.3±0.1%, respectively. The average serum iron concentration is 12.8 ± 6.3µmol/l (min: 1.6µmol/l, max: 30.6µmol/l). The average ferritin concentration is 147.1 ± 133.5µmol/l (min: 33.2ng/dl, max: 694.6ng/dl).

Electrophoresis result: In mild α-Thalassaemia, all patients have HbA over 95.2%, mean 96.9%, HbA2 under 3.5%, mean 2.4%, mean HbF is 1.1%. In HbH, the mean value of HbA is 83.4%, 1.7% HbA2 and 1.3%HbF, there is a present of HbH, with an average value of 10.7%. In b-Thalassaemia, the mean value of HbA is 85.0%, the mean value of HbA2 is 3.0% (min:1.3%, max: 6.1%), the mean value of HbF is 10.8% (min:1.5%, max: 64.2%). In b-Thalassaemia/HbE, 67.7% HbA, 3.56% HbA2, 12.3% HbF, there is a present of HbE, with an average value of 28.04%.

Conclusion: Thalassemia is a congenital hemolytic disease with autosomal recessive inheritance. The percentage of Vietnamese people carrying the Thalassemia gene is high. The disease has a variety of clinical manifestations, from no clinical symptoms to severe clinical symptoms, such as anemia, hepatosplenomegaly, bone deformities, etc. Hemoglobin electrophoresis test contributes to the diagnosis. diagnose thalassemia.

The proportion of Thalassemia gene is high. This disease has diverse clinical symptoms, from no clinical symptoms to severe clinical symptoms, such as anemia. Hemoglobin electrophoresis contributes to the diagnosis of Thalassemia.

Keywords: Thalassemia, Congenital hemolytic disease, Hemoglobin Electrophoresis, Quang Ngai Hospital for Women and Children.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Thalassemia là bệnh lý di truyền đơn gene phổ biến trên thế giới và gây thiếu máu tan máu trên lâm sàng. Việt Nam có khoảng hơn 12 triệu người mang gen bệnh, hơn 20.000 người thể nặng, trong đó 44% là trẻ em <15 tuổi [1] . Mỗi năm có hơn 8.000 trẻ sinh ra bị bệnh Thalassemia, trong đó hơn 2.000 trẻ thể nặng và khoảng 800 trẻ không thể ra đời do phù thai [8]. Người bị bệnh và mang gen bệnh có ở tất cả các tỉnh thành phố, ở tất cả các dân tộc trên toàn quốc, đặc biệt đồng bào dân tộc thiểu số có tỷ lệ mang gen và mắc bệnh khá cao[3] . Tại Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ngãi, kỹ thuật điện di huyết sắc tố được đưa vào hoạt động từ tháng 1/2021, đã giúp chẩn đoán và điều trị bệnh Thalassaemia cho bệnh nhân ngay tại địa phương, góp phần giảm tải gánh nặng theo dõi cũng như giảm chi phí điều trị bệnh cho bệnh nhân. Từ lúc triển khai kỹ thuật điện di huyết sắc tố đến nay đã có hơn 100 mẫu điện di, trong đó có hơn 50 mẫu điện di cho kết quả bất thường. Hiện tại khoa Nội Nhi Tổng hợp - Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ngãi đang quản lý và điều trị cho hơn 70 bệnh nhân Thalassemia. Để hiểu rõ hơn về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của trẻ mắc bệnh Thalassemia tại Quảng Ngãi, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo thể bệnh ở trẻ mắc bệnh Thalassemia tại Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Quảng Ngãi.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Bệnh viện Sản-Nhi tỉnh Quảng Ngãi trong thời gian từ 01/2021 đến 09/2021.

Đối tượng nghiên cứu: gồm 64 bệnh nhi được chẩn đoán Thalassemia.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Trẻ từ 6 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán Thalassemia

+ Lâm sàng: Không có triệu chứng hoặc có triệu chứng thiếu máu.

+ Xét nghiệm: Thay đổi thành phần Hb đặc thù theo từng thể bệnh:

α-Thalassemia thể ẩn: có MCV < 78fl, MCH < 28 pg, HbA2 < 3,5%

α-Thalassemia (thể HbH): HbA giảm<96%, xuất hiện HbH và có thể có Hb Constant

Spring.
β-Thalassemia (thể ẩn, dị hợp tử): không thiếu máu hay thiếu máu nhẹ, không có gan lách to. Có MCV < 78fl, MCH < 28pg và hoặc điện di HbA2 >3,5% hoặc HbF 2 -16 %.
β-Thalassemia (thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử): thiếu máu sớm nặng, gan lách to. Có MCV<78 fl, MCH<28 pg, điện di HbA<80%, HbF 2 -100%.
β-Thalassemia/HbE: thiếu máu trung bình đến nặng, gan lách to. Có MCV<78 fl, MCH<28 pg, điện di HbA< 80%, HbF>20–80%, HbA2/E > 8%.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ mắc các bệnh gây thiếu máu cấp tính.
- Cha mẹ hoặc người giám hộ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Cách thức tiến hành nghiên cứu

- Mỗi đối tượng nghiên cứu được phát 01 bệnh án nghiên cứu.
- Tất cả các trẻ khi vào viện đều được khai thác kĩ về tuổi, địa chỉ, dân tộc, tiền sử gia đình, bệnh sử,
- Tiến hành khám lâm sàng, đánh giá sự phát triển thể chất
- Các trẻ thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu được làm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, điện di Hb, Sắt huyết thanh, Ferritin huyết thanh.

Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n=64)	Tỷ lệ %
Tuổi*		3,5 ±2,9	
Giới	Nam	38	59,4
	Nữ	26	40,6
Tiền sử gia đình	Không có tiền sử	55	85,9
	Có anh/chị/em ruột mắc Thalassemia	2	3,1
	Có bố/mẹ mắc Thalassemia	1	1,6
	Cả bố/mẹ và anh/chị/em ruột mắc Thalassemia	6	9,4
Dân tộc	Kinh	50	78,1
	Cor	3	4,7
	Hre	10	15,6
	Xo Dang	1	1,6
Phân bố theo thể bệnh	α –Thalassemia thể ẩn	39	60,9
	α –Thalassemia thể HbH	2	3,1
	α –Thalassemia /HbE	1	1,6
	β- Thalassemia thể ẩn, dị hợp tử	8	12,5
	β- Thalassemia thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử	6	9,4

β- Thalassemia/ HbE	8	12,5

***** Trung bình ± độ lệch chuẩn

Nhận xét: Đa số trẻ trong nhóm nghiên cứu là α –Thalassemia thể ẩn chiếm tỷ lệ 60,9 %, tiếp đến là thể β-Thalassemia thể ẩn với 12,5%, β- Thalassemia/ HbE với 12,5 % và thấp nhất là thể α-Thalassemia phối hợp với 1,6%.

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở trẻ mắc bệnh Thalassemia

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng theo thể bệnh

Lâm sàng	Thể bệnh					
	α-Thalassemia		β-Thalassemia		α,β-Thalassemia /HbE	
	n	%	n	%	n	%
Da niêm mạc nhợt nhạt	25	61,0	10	71,4	5	55,6
Lợi thâm	0	0	0	0	0	0
Xạm da	0	0	0	0	0	0
Gan to	0	0	1	7,1	1	11,1
Lách to	1	2,4	2	14,3	1	11,1
Biến dạng xương	0	0	2	14,3	1	11,1
Chậm phát triển thể chất	2	4,9	8	57,1	1	11,1

Nhận xét: Trong nhóm α- Thalassemia (gồm α- Thalassemia thể nhẹ và thể HbH) đa số trẻ chỉ có biểu hiện da niêm nhạt (chiếm 61%), các triệu chứng lâm sàng khác không có hoặc xảy ra ít. Trong nhóm β- Thalassemia 71,4% trẻ có biểu hiện da niêm nhạt, 57,1 % trẻ chậm phát triển, 14,3% trẻ có lách to, biến dạng xương, 7,1% trẻ có gan to. Trong nhóm Thalassemia phối hợp với HbE có 55,6% trẻ có da niêm nhạt, 11,1% trẻ có gan to, lách to, biến dạng xương, chậm phát triển.

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng công thức máu theo thể bệnh

Đặc điểm	α – Thalassemia thể ẩn	α – Thalassemia thể HbH	β- Thalassemia thể ẩn, dị hợp tử	β- Thalassemia thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử	β- Thalassemia/ HbE	p-value
SLHC (T/l)	4,7 ± 0,7	4,3 ± 0,3	5,0 ± 0,8	3,8 ± 0,2	4,7 ± 0,8	< 0,05
Nồng độ Hb (g/dl)	9,8 ± 0,2	7,1 ± 1,0	10,0 ± 1,1	7,7 ± 0,4	9,3 ± 2,0	< 0,05
MVC (fl)	69,2 ± 1,2	65,7 ± 1,8	67,8 ± 4,0	69,8 ± 2,3	63,2 ± 3,2	>0,05
MCH (pg)	21,0 ± 0,4	16,6 ± 0,8	20,4 ± 1,3	20,5 ± 0,6	19,7 ± 1,0	>0,05
RDW	16,5 ± 0,4	24,0 ± 1,5	16,5 ± 0,7	19,0 ± 1,3	18,5 ± 1,5	< 0,05

Nhận xét: Số lượng hồng cầu, nồng độ Hb và RDW theo thể bệnh khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Bảng 4. Đặc điểm cận lâm sàng thành phần Hb theo thể bệnh

Đặc điểm	α –Thalassemia	HbH	β-Thalassemia	β-Thalassemia/HbE
HbA	97,0 ±0,7	83,4 ±3,5	84,5 ±16,8	67,7 ± 22,7
HbA2	3,2 ± 2,4	1,7±1,4	3,01 ±1,89	3,6 ± 0,6
HbF	1,1 ± 0,6	1,3±0,4	10,8 ±18,0	12,3 ± 20,5
HbH	-	10,7 ± 4,9	-	-
HbE	-	-	-	28,0 ± 23,4

Nhận xét: Trong α–Thalassemia thể nhẹ tất cả bệnh nhi có kết quả điện di trong giới hạn bình thường. Trong thể HbH trung bình HbA là 83,4%, HbA2 là 1,7%, HbF là 1,3 %, HbH là 10,7%. Trong β-Thalassemia có HbA giảm, HbA2 và hoặc HbF tăng. Trong thể β-Thalassemia/HbE có HbA là 67,7%, HbA2 là 3,6%, HbF là 12,3%, HbE là 28,0%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng: trong nghiên cứu chúng tôi, ghi nhận thể α–Thalassemia chiếm tỷ lệ cao nhất với 64% (41/62), thể β-Thalassemia chiếm 21,9% (14/62), thể β-Thalassemia/HbE chiếm 12,5% (8/62) và ít nhất là α–Thalassemia/HbE chiếm 1,6% (1/62). Nghiên cứu của Phan Hùng Việt [4] năm 2016, cho thấy thể lâm sàng gặp nhiều nhất là dị hợp tử kép β-Thalassemia/HbE (54,1%), kế đến là β-Thalassemia (29,7%) và ít nhất là α-Thalassemia (16,2%). Tuy nhiên theo Bùi Văn Viện [5] năm 2015, thì nhóm bệnh β-Thalassemia thể nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (48,4%), thể bệnh HbE/β-thalassemia (32,3%), HbH ít nhất (19,4%). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Yến và cộng sự [6] năm 2019 với β-thalassemia chiếm 42,8%, HbE/β-thalassemia chiếm 35,6% và α-thalassemia chiếm 21,6%. Sở dĩ có sự khác biệt vì cách chọn mẫu của chúng tôi bao gồm những bệnh nhi Thalassemia không có triệu chứng lâm sàng và kết quả điện di bình thường. Những bệnh nhân α–thalassemia thể nhẹ thường không có triệu chứng lâm sàng chỉ có xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi có hồng cầu nhỏ nhược sắc và xét nghiệm di truyền có đột biến gen, điện di huyết sắc tố có kết quả bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi về phân bố thể bệnh theo giới, dân tộc sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả tương tự với các tác giả Nguyễn Thị Yến, Phan Hùng Việt [4],[6]. Theo kết quả ở bảng 2, da niêm nhợt chiếm tỷ lệ cao (62,5%). Các nghiên cứu đều cho thấy triệu chứng lâm sàng thường gặp >90% trẻ có da xanh, niêm nhợt; 68,9%-94,6% lách to; 57,8%-91,9% gan to; biến dạng xương chiếm 40%-86,5% [4],[6] . Một số ít nghiên cứu [2] mô tả triệu chứng xạm da (43,2%), vàng da, kết mạc mắt (29,7%), suy tim (18,9%). Như vậy, kết quả nghiên cứu chúng tôi có khác biệt với các nghiên cứu khác do phần lớn bệnh nhi trong nghiên cứu chúng tôi là Thalassemia thể nhẹ nên thường ít có triệu chứng thiếu máu trên lâm sàng, gồm những bệnh nhi vừa mới được chẩn đoán Thalassemia, chưa được truyền máu lần nào nên chưa có hiện tượng nhiễm sắt kéo dài, do đó không có bệnh nhân xạm da, lợi thâm.

Đặc điểm cận lâm sàng: Trẻ mắc thalassemia có tình trạng tán huyết mạn tính, cùng với chức năng hồng cầu bị suy giảm. Kết quả của tình trạng này là phản ứng của cơ thể tăng sản sinh hồng cầu để bù đắp cho việc hồng cầu bị hủy và lấy số lượng cao

để bù trừ cho chất lượng hồng cầu thấp. Trong khi đó, trong bệnh thalassemia không thiếu hụt nguyên liệu tạo hồng cầu (thậm chí sắt còn có xu hướng tăng cao do tăng hấp thu sắt phản ứng). Điều đó giải thích cho kết quả số lượng hồng cầu của các thể bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng ở ngưỡng bình thường cao (4,7-5 M/μL). Về nồng độ Hb trung bình cho thấy mức độ thiếu máu ở các thể bệnh là rất nhẹ, đa phần không có chỉ định truyền máu. Những nghiên cứu gần đây cho thấy có khoảng 12 triệu người Việt Nam mang gen bệnh Thalassemia. Nghiên cứu chúng tôi, mang ý nghĩa sàng lọc, phát hiện, quản lý, và tư vấn cho các bệnh nhi gia đình bệnh nhi hiểu biết về bệnh thalassemia. Như đã đề cập ở trên, do cách chọn mẫu khác biệt nên kết quả nồng độ Hb trung bình trong nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu khác [2]. Sự khác biệt của MCV và MCH trong các thể bệnh không có ý nghĩa thống kê, do đó ta không thể nhận biết thể bệnh dựa vào các chỉ số MCV và MCH, mà cần kết quả của điện di huyết sắc tố. Ngưỡng Ferritin và sắt huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu khác do chọn mẫu là những bệnh nhi chưa có chỉ định điều trị truyền máu lần nào.

Kết quả điện di trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, trong α-Thalassemia thể nhẹ kết quả điện di thường bình thường [1],[7] . HbH điện di xuất hiện HbH, β-Thalassemia điện di có HbA giảm, HbA2 và hoặc HbF tăng, β-Thalassemia /HbF điện di Hb có HbE [3] .

Điện di huyết sắc tố là một kỹ thuật giúp chẩn đoán và điều trị bệnh Thalassemia. Một số nghiên cứu cho thấy kiểu hình huyết học khá đặc hiệu, Hb giảm nhiều, MCV nhỏ (70,7±8 fl), hồng cầu nhược sắc, MCH giảm (23±3,6 pg). Thành phần hemoglobin thay đổi đặc hiệu cho từng thể bệnh [5]. Nghiên cứu của Trần Thị Hương[2] (2018) 64,4% đối tượng nghiên cứu có nồng độ sắt huyết thanh tăng; 62,2% đối tượng có nồng độ ferritine trên 1000 ng/ml; 35,6% nồng độ ferritine từ 300-1000 ng/ml và 2,2% có nồng độ ferritine dưới 300 ng/ml; 51,1% đối tượng có nồng độ Hb từ 6-7,5 g/dl; 33,3% đối tượng có nồng độ Hb trên 7,5 g/dl, chỉ 15,6% có nồng độ Hb dưới 6 g/dl.

V. KẾT LUẬN

Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ không có triệu chứng lâm sàng đến có triệu chứng lâm sàng nặng như thiếu máu, thiếu sắt, da xạm, gan, lách to, biến dạng xương. Tỷ lệ mang gen bệnh Thalassemia cao, gặp nhiều thể bệnh α –Thalassemia thể ẩn. Xét nghiệm điện di huyết sắc tố góp phần chẩn đoán bệnh Thalassemia.

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2019), "Tổng quan về Thalassemia", *Báo cáo Hội nghị Khoa học về Thalassemia toàn quốc lần thứ III*.

2. Trần Thị Hương (2018), "Nghiên cứu nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhi Thalassemia điều trị tại trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Trung Ương Huế", *Tạp chí Y Dược học -Trường Đại học Y Dược Huế*, 4(3), tr.97- 108.

3. Nguyễn Minh Tuấn (2020), "Thalassemia", *Phác đồ điều trị Nhi khoa Bệnh viện Nhi Đồng 1*, tr.831-837.

4. Phan Hùng Việt (2016), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm bệnh Thalassemia ở trẻ em tại khoa nhi Bệnh viện Trung Ương Huế", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 6(5), tr.104- 110.
5. Bùi Văn Viện (2015), "Nghiên cứu thực trạng bệnh Thalassemia ở Bệnh viện trẻ em Hải Phòng", *Tạp chí Y học thực hành*, 2 (4), tr.12-19.
6. Nguyễn Thị Yến (2019), "Phân loại Thalassemia ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung Ương", *Tạp chí Nhi khoa*, 12(4), tr.58- 63.
7. John O, Cornelis L, Harteveld J, et al (2012), "Chapter 2 Haematological Methods Prevention of thalassemia and other haemoglobin disorders", *Thalassemia Reports*, 2, pp.16-31.
8. Nam Nguyen Hoang (2015), "Thalassemia in Vietnam", *Annuals of Translational Medicine*, 2 (3), pp.14-18.