

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐẶNG THỊ HỒNG THIÊN

**NGHIÊN CỨU SÀNG LỌC BỆNH THALASSEMIA
Ở PHỤ NỮ CÓ THAI ĐẾN KHÁM VÀ ĐIỀU TRỊ
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số: 62720131

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Hoài Chương

Phản biện 1: Gs. Ts. Trần Thị Phương Mai

Phản biện 2: PGs. Ts. Nguyễn Hà Thanh

Phản biện 3: PGs. Ts. Vũ Bá Quyết

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường
họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2019

Có thể tìm luận án tại thư viện:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đặng Thị Hồng Thiện, Ngô Minh Thắng (2016). “Khảo sát một số đặc điểm liên quan đến bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai đến khám tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh- bệnh viện Phụ Sản Trung Ương năm 2015”. *Tạp chí Phụ Sản*, 14 (01): 14-18.
2. Đặng Thị Hồng Thiện, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thành Luân, Lê Hoài Chương, Nguyễn Quang Tùng. (2017). “Nghiên cứu một số chỉ số hồng cầu ở thai phụ thalassemia tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương”. *Tạp chí Phụ Sản*, 15(02): 80-84.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Thalassemia là nhóm bệnh thiếu máu di truyền lặn theo quy luật Mendel do đột biến gen globin làm giảm hoặc không sản xuất globin để tạo thành hemoglobin, gây ra tình trạng thiếu máu. Bệnh có 2 nhóm chính là α -thalassemia và β -thalassemia tùy theo nguyên nhân đột biến ở gen HBA hay HBB. Đây là bệnh thiếu máu di truyền phân bố khắp toàn cầu nhưng có tính địa dư rõ rệt: tỷ lệ cao ở Địa Trung Hải, Trung Đông, Châu Á, Thái Bình Dương.

Bệnh alpha-thalassemia có thể bệnh lâm sàng nặng nhất là phù thai Hb Bart's. Người phụ nữ có thai bị phù thai Hb Bart's là một trường hợp thai nghén có nguy cơ cao cả về phía mẹ và về phía thai. Về phía thai: thường thai chết trong tử cung hoặc ngay sau sinh. Về phía mẹ: nếu có kèm phù rau thai thì mẹ nhiều nguy cơ tiền sản giật và băng huyết sau đẻ. Bệnh beta-thalassemia có thể bệnh lâm sàng nặng nhất với biểu hiện thiếu máu tan máu nặng nề và nhiều biến chứng trên nhiều cơ quan của cơ thể. Trẻ bị beta-thalassemia đồng hợp tử khi sinh ra vẫn mạnh khỏe nhưng sẽ có các triệu chứng bệnh lý thalassemia thể nặng sớm từ ngay trong năm đầu đời. Những người bệnh này cần điều trị truyền máu và thải sắt suốt đời và chất lượng cuộc sống thấp do các biến chứng của bệnh.

Việt Nam là nước có tỷ lệ mắc bệnh cao trên bản đồ thalassemia thế giới, hiện có khoảng 3% dân số mang gen bệnh thalassemia, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 0,5-1% đối với người dân tộc kinh, tăng cao 10-25% ở một số dân tộc miền núi. Vấn đề đặt ra là làm thế nào để giảm số người mắc bệnh thalassemia thể nặng và giảm những biến chứng mà họ phải gánh chịu.

Ngày nay, cơ chế di truyền phân tử của bệnh thalassemia đã được mô tả rõ ràng. Các bằng chứng đã chỉ ra rằng việc mở rộng sàng lọc, tư vấn di truyền kết hợp với chẩn đoán trước sinh ở những cặp đôi có nguy cơ cao sinh con mắc bệnh thalassemia thể nặng đã giúp giảm tỷ lệ chết và tỷ lệ mắc bệnh thalassemia. Tại miền Bắc Việt Nam, có nhiều nghiên cứu về bệnh thalassemia song chưa có nghiên cứu nào tiến hành sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai. Với mong muốn thiết lập được một quy trình sàng lọc những người mang gen thalassemia, tư vấn

di truyền và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia, chúng tôi tiến hành nghiên cứu:

“Nghiên cứu sàng lọc bệnh Thalassemia ở phụ nữ có thai đến khám và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương”, với hai mục tiêu:

1. *Mô tả một số chỉ số huyết học của các thai phụ tham gia sàng lọc bệnh thalassemia tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.*
2. *Phân tích kết quả chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.*

2. Tính cấp thiết của đề tài

Bệnh tan máu bẩm sinh là vấn đề của toàn xã hội, ảnh hưởng nghiêm trọng đến kinh tế, đời sống và tương lai của giống nòi nhưng lại là bệnh có thể phòng tránh được với những xét nghiệm sàng lọc cơ bản, chi phí thấp.

Phòng bệnh là biện pháp kiểm soát hiệu quả nhất thông qua xét nghiệm sàng lọc, phát hiện gen bệnh từ giai đoạn tiền hôn nhân và phát hiện gen bệnh cho thai nhờ chẩn đoán trước sinh. Hội Tan máu bẩm sinh Việt Nam đang nỗ lực xây dựng chương trình Thalassemia Quốc Gia với mục tiêu kiểm soát bệnh, khống chế sự phát triển của nguồn gen bệnh, hạn chế trẻ em sinh ra bị bệnh thể nặng, cải thiện chất lượng sống cho người bệnh và nâng cao chất lượng dân số Việt Nam. Trên thế giới, có nhiều quốc gia đã triển khai hiệu quả chương trình Thalassemia quốc gia và trong nhiều năm liền không có thêm những em bé bị bệnh thalassemia ra đời.

Tại Việt Nam, công tác chẩn đoán, sàng lọc người mang gen, điều trị thalassemia và chẩn đoán trước sinh đã đạt chất lượng ngang tầm với các nước trong khu vực và trên thế giới. Năm 2014, Bộ Y tế đã ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thalassemia cũng như ban hành quy trình sàng lọc bệnh thalassemia nhưng chưa đề cập đến vấn đề sàng lọc người mang gen từ trong thai kỳ, giúp chẩn đoán trước sinh những thai nhi mang đột biến gen bệnh thể nặng ở tuổi thai sớm, giúp không sinh ra đời những em bé bị bệnh thalassemia thể nặng. Vì vậy, đề tài luận án **“Nghiên cứu sàng lọc bệnh Thalassemia ở phụ nữ có thai đến khám và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương”** có tính thời sự và cần thiết.

3. Những đóng góp của luận án

- Đây là nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam nghiên cứu và đề xuất Quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai.

- Nghiên cứu đã phân tích được giá trị các chỉ số xét nghiệm áp dụng để sàng lọc bệnh thalassemia và các xét nghiệm ít giá trị trong sàng lọc và chẩn đoán để giảm việc chi định xét nghiệm không cần thiết gây lãng phí nguồn lực.

- Quy trình đã đưa ra giải pháp tư vấn cho thai phụ và gia đình rõ ràng:

+ Những trường hợp thai mang kiểu gen tương ứng với kiểu hình bệnh thalassemia thể nặng thì tư vấn ngừng thai nghén;

+ Trường hợp thai không mang gen bệnh thì tư vấn lưu trữ máu cuống rốn ngay sau khi sổ thai để dùng tế bào gốc tách được từ máu cuống rốn để điều trị bệnh cho người thân nếu có chỉ định;

+ Những trường hợp thai mang gen bệnh tương ứng kiểu hình bệnh thalassemia thể nhẹ thì tư vấn khám và điều trị cho con sau sinh.

4. Cấu trúc của luận án

Luận án có 124 trang gồm: Đặt vấn đề 02 trang; tổng quan 38 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang; kết quả nghiên cứu 27 trang; bàn luận: 38 trang; kết luận 02 trang; kiến nghị 01 trang.

Luận án có 25 bảng, 09 biểu đồ, 08 hình và 04 sơ đồ. Nghiên cứu đã sử dụng số lượng tài liệu tham khảo gồm 103 tài liệu.

NỘI DUNG LUẬN ÁN

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Cơ chế bệnh sinh của bệnh thalassemia.

1.1.1. Các chỉ số hồng cầu ở người bình thường

Thông số ở người bình thường:

✓ Số lượng hồng cầu (RBC): từ 4,0 đến 5,2 Tera/lit.

✓ Huyết sắc tố (HGB): từ 120 đến 160 gram/lit.

✓ Thể tích trung bình hồng cầu (MCV): từ 80 đến 100 fentolit.

✓ Huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH): từ 28 đến 32 picogram.

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), thiếu máu là hiện tượng giảm lượng huyết sắc tố và số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi dẫn đến thiếu Oxy cung cấp cho các mô tế bào trong cơ thể. Thiếu máu khi nồng độ Hemoglobin thấp hơn: 130 g/l ở nam giới

120 g/l ở nữ giới

110 g/l ở người lớn tuổi và phụ nữ có thai

MCV < 80fl là hồng cầu nhỏ. MCH < 28pg là hồng cầu nhược sắc.

1.1.2. Hemoglobin

Hemoglobin là thành phần chính của hồng cầu, đảm nhiệm chức năng vận chuyển O₂ từ phổi đến mô và CO₂ từ mô về phổi. Mỗi hồng cầu có khoảng 300 triệu phân tử hemoglobin. Cấu tạo hemoglobin gồm 2 thành phần là hem và globin. Mỗi phân tử hemoglobin gồm 4 đơn vị, mỗi đơn vị có 1 chuỗi globin và 1 nhân hem. Hem có cấu trúc Fe⁺⁺ với 4 vòng porphyrin; sắt có 6 kết nối: 4 với porphyrin, 1 với nitrogen của histidine và 1 với oxy. Mỗi phân tử hemoglobin có 2 cặp chuỗi globin giống nhau từng đôi một nhưng thuộc 2 loại khác nhau, mỗi chuỗi được ký hiệu bằng ký tự Hy Lạp: α (alpha), β (beta), δ (delta), γ (gamma), ϵ (epsilon), ζ (zeta).

Tùy theo giai đoạn phát triển cá thể mà globin gồm các chuỗi polypeptid khác nhau: Zeta (ζ), epsilon (ϵ), gamma (γ), alpha (α), beta (β), delta (δ). Các gen chi phối sự hình thành chuỗi epsilon, gamma, beta và delta nằm trên nhiễm sắc thể số 11. Các gen chi phối sự hình thành chuỗi alpha và zeta nằm trên nhiễm sắc thể số 16.

Người trưởng thành có 97,5% HbA, khoảng 2% HbA2 và khoảng 0,5% HbF.

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh:

- Giảm sản xuất chuỗi globin. Bệnh alpha thalassemia: giảm tổng hợp chuỗi α -globin nên giảm kết nối giữa chuỗi α với các chuỗi β , δ , γ . Hậu quả là giảm HbA, HbF, HbA2. Bệnh β -thalassemia: giảm tổng hợp chuỗi β -globin nên tăng kết nối giữa chuỗi α với các chuỗi δ , γ . Hậu quả là giảm HbA, tăng HbF, tăng HbA2.

- Thay đổi Hemoglobin. Hậu quả là hồng cầu nhỏ nhược sắc, thiếu máu, tan máu, vàng da, lách to, biến dạng xương, thừa sắt.

1.2. Bệnh alpha thalassemia.

Bệnh alpha thalassemia xảy ra do đột biến của gen mã hóa cho việc tổng hợp chuỗi HbA dẫn đến việc giảm hoặc không có chuỗi α globin trong phân tử hemoglobin. Sự suy giảm tổng hợp này dẫn đến sự tăng tổng hợp quá mức của chuỗi β globin tạo phân tử γ_4 , gọi là Hb Bart's

(trong thời kỳ bào thai), và β_4 , gọi là HbH (trong thời kỳ trưởng thành). Chuỗi α globin được tổng hợp từ 4 gen, trong đó có 2 gen HbA1 và 2 gen HbA2. Số lượng chuỗi α globin phụ thuộc vào số gen hoạt động. Người càng có ít gen hoạt động thì chuỗi α globin càng ít, càng mắc thể bệnh alpha thalassemia nặng hơn

Tùy thuộc vào kiểu gen mà bệnh alpha thalassemia có biểu hiện kiểu hình khác nhau.

Thể bệnh	Đặc điểm gen	Lâm sàng	Xét nghiệm TPT máu	Điện di Hb	Tiền lượng
Thể ẩn	$\alpha\alpha/\alpha-$	Không triệu chứng	Không triệu chứng	Không triệu chứng	Tốt
Thể nhẹ	$\alpha\alpha/--$ $\alpha-/ \alpha-$	Không triệu chứng	MCV ↓ MCH ↓	Bình thường	Khỏe mạnh. 25% con có khả năng mắc bệnh thể nặng.
Thể trung gian	$\alpha/--$	Thiếu máu tan máu nhẹ. Một số người thiếu máu nặng phải truyền máu.	MCV ↓ MCH ↓ Hb ↓	HbA giảm. Xuất hiện HbH	Có thể truyền máu. 25% con có khả năng mắc bệnh thể nặng.
Thể nặng (Phù thai)	$--/--$	Phù thai. Thai chết trong tử cung hoặc chết ngay sau sinh.		HbA giảm. Xuất hiện Hb Bart's.	Trẻ sơ sinh không có khả năng sống sót. Mẹ nguy cơ cao tiền sản giật và băng huyết sau sinh.

1.3. Bệnh beta thalassemia

Bệnh β thalassemia xảy ra do đột biến điểm trên các locus tạo chuỗi β làm giảm hoặc mất chức năng của gen mã hóa cho việc tổng hợp β globin, dẫn đến giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi β globin.

Biểu hiện kiểu hình bệnh β -thalassemia tùy thuộc vào kiểu gen.

Thể bệnh	Đặc điểm gen	Lâm sàng	Xét nghiệm TPT máu	Điện di Hb	Tiền lượng
Thể nhẹ	β^+/β β^0/β β^+/β^+	Có thể thiếu máu Có thể gan, lách to	MCV ↓ MCH ↓ HC bia	Hb A ↓ nhẹ HbA2 > 3,5% HbF > 3,5-10%	Không cần truyền máu
Thể trung gian	β^+/β β^0/β β^+/β^+ β^+/α^0 β^+/α^+ β^+/HbE	Thiếu máu tan máu Gan, lách to	MCV ↓ MCH ↓ HC bia Hb ↓	Hb A < 80% HbA2 > 3,5% HbF = 20-80%	Có thể truyền máu
Thể nặng (Bệnh thiếu máu Cooley)	β^0/β^0 β^0/β^+ β^+/β^+	Thiếu máu Gan, lách to Biến dạng xương Chậm phát triển thể chất và tinh thần. Biểu hiện sớm, có thể từ vài tháng tuổi.	MCV ↓ MCH ↓ HC bia Hb ↓ HC nhân ↑ Ferritin ↑ XQ sọ: biến dạng xương	Hb A = 0 HbA2 = 2-7% HbF > 90%	Truyền máu Thải sắt Biến chứng: suy tim, suy gan, rối loạn nội tiết

1.4. Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia

1.4.1. Mục đích: Mục đích của sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia là nhằm chẩn đoán được kiểu gen của thai ở tuần thai sớm nhất có thể.

1.4.2. Quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh:

- 1) Sàng lọc sớm để phát hiện các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con mắc bệnh thalassemia.
- 2) Xác định đột biến gây bệnh của các cặp vợ chồng này.
- 3) Lấy được các chất liệu di truyền từ thai nhi một cách an toàn và nhanh nhất để chẩn đoán.
- 4) Xác định kiểu gen của thai bằng phân tích ADN thai dựa trên kiểu đột biến của bố và mẹ.

1.4.3. Đối tượng sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia

- Sàng lọc cho tất cả phụ nữ chuẩn bị mang thai hoặc đang mang thai.

- Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia cho thai trong những trường hợp đã trong gia đình có người bị thalassemia: vợ, chồng, hoặc có con đã được xác định mang gen bệnh thalassemia hoặc sàng lọc ra cặp vợ chồng có nguy cơ cao sinh con bị bệnh thalassemia.

1.4.4. Tư vấn kết quả di truyền

Hai vợ chồng người mang thai sẽ được tư vấn di truyền dựa trên kết quả phân tích đột biến gen của thai để lựa chọn quyết định giữ thai hay đình chỉ thai phù hợp với khoa học và hoàn cảnh gia đình.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương trong thời gian từ tháng 7 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018

2.2. Đối tượng nghiên cứu.

2.1.1. Nhóm đối tượng cho mục tiêu 1: Mô tả một số chỉ số huyết học của các thai phụ tham gia sàng lọc bệnh thalassemia.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn lựa.

- Phụ nữ đến khám thai và tư vấn trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.
- Tuổi thai: bất kỳ tuổi thai nào, càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán có thai.
- Có kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

- Đa thai. - Thai lưu. - Người bệnh đang trong tình trạng cấp cứu.

2.1.2. Nhóm đối tượng cho mục tiêu 2: phân tích kết quả chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia.

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn lựa:

- dựa vào một trong ba tiêu chí sau.
- Gia đình có người bị thalassemia: vợ, chồng, hoặc có con mang gen bệnh thalassemia.
- Cặp vợ chồng có nguy cơ cao sinh con mắc bệnh thalassemia sau sàng lọc: cả hai vợ chồng có hồng cầu nhỏ hoặc nhược sắc.
- Tiền sử sinh con phù thai.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

- Thai phụ không đồng ý chọc ối hoặc có chống chỉ định chọc ối.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.

Nghiên cứu này sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp với tiền cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và cách chọn mẫu.

2.2.2.1. Cỡ mẫu.

Cỡ mẫu tính theo công thức:

$$N = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times \frac{p(1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

N là cỡ mẫu nghiên cứu

α là sai lầm loại I. Với khoảng tin cậy là 95%, ta có $\alpha = 0,05$.

Như vậy $Z_{(1-\alpha/2)}$ là 1,96.

P là tỷ lệ phụ nữ có thai được chẩn đoán thalassemia tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương theo nghiên cứu năm 2013, ước tính $p = 1\%$.

ε là mức chính xác tương đối, lấy bằng 20%, sai số $E = p \cdot \varepsilon = 0.002$

Thay vào công thức ta có:

$$N = 1,96^2 \times \frac{0,01 \cdot 0,99}{(0,01 \times 0,2)^2} = 9507,96$$

Trong nghiên cứu này lấy cỡ mẫu là 9516.

2.2.2.2. Cách chọn mẫu.

Chúng tôi áp dụng kỹ thuật chọn mẫu không xác suất, chọn mẫu thuận tiện: chọn tất cả phụ nữ đến khám thai và tư vấn trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương có được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.

Mục tiêu 1:

- Thu thập thai phụ đến khám thai và tư vấn trước sinh từ tháng 10 năm 2016 đến tháng 9 năm 2018.

Mục tiêu 2:

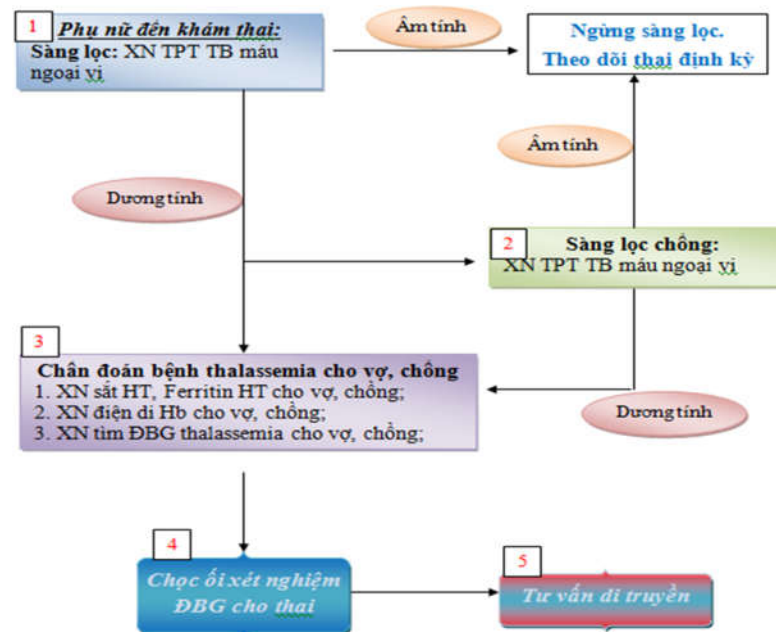
- Lấy số liệu hồi cứu từ tháng 9 năm 2016 trở về tháng 7 năm 2015 với những thai phụ được chọc ối để chẩn đoán đột biến gen thalassemia cho thai, tổng số được 3 mẫu.

- Lấy số liệu tiến cứu từ tháng 10 năm 2016 đến tháng 9 năm 2018 với những thai phụ được chọc ối để chẩn đoán đột biến gen thalassemia cho thai, tổng số được 120 mẫu.

2.2.3. Tiến trình nghiên cứu.

2.2.3.1. Sơ đồ nghiên cứu.

Người phụ nữ đến khám thai và tư vấn trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương được sàng lọc thalassemia theo sơ đồ sau:



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.

Bước 1: sàng lọc các thai phụ đến khám thai và tư vấn trước sinh bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.

➤ Sàng lọc **Âm tính**: nhận định kết quả là âm tính khi thể tích trung bình hồng cầu (MCV) và huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) trong giới hạn bình thường.

➤ Sàng lọc **Dương tính**: nhận định kết quả là dương tính khi thể tích trung bình hồng cầu giảm (MCV < 80fl) và/ hoặc huyết sắc tố trung bình hồng cầu giảm (MCH < 28pg).

Bước 2: sàng lọc cho chồng bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi khi kết quả sàng lọc của thai phụ là dương tính.

Bước 3: chẩn đoán bệnh thalassemia cho thai phụ và chồng khi kết quả sàng lọc của hai vợ chồng là dương tính.

Bước 4: chẩn đoán bệnh thalassemia cho thai bằng cách chọc ối làm xét nghiệm di truyền tìm đột biến gen thalassemia cho thai. Chỉ định chọc ối trong các trường hợp sau:

➤ Thai phụ hoặc chồng hoặc đã có con mang đột biến gen thalassemia.

- Tiền sử phôi thai.
- Những trường hợp thai phụ có kết quả xét nghiệm có mang đột biến gen thalassemia mà không có sự tham gia xét nghiệm của chồng (như trường hợp mẹ đơn thân, chồng đi xa, chồng không muốn làm xét nghiệm) vẫn chỉ định chọc ối chẩn đoán cho thai.

Bước 5: tư vấn di truyền theo kết quả xét nghiệm đột biến gen của thai.

2.2.5. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu.

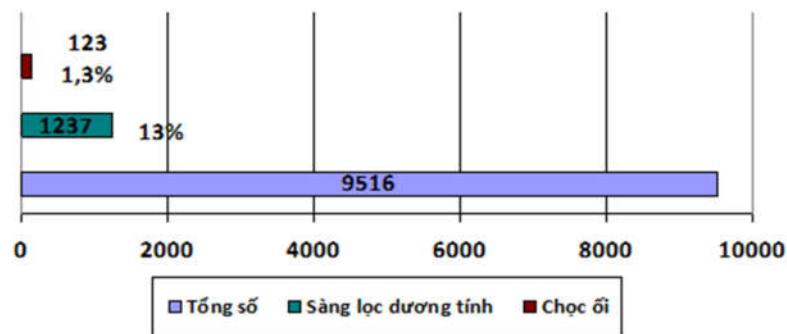
- Số liệu được ghi vào mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.
- Số liệu được mã hóa và được nhập bằng phần mềm EPIDATA 3.1, sau đó được phân tích bằng phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS 16.0.

Chương 3 : KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả một số chỉ số huyết học của các thai phụ tham gia sàng lọc bệnh thalassemia tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.

Trong thời gian từ tháng 10 năm 2016 đến tháng 9 năm 2018, nghiên cứu này thu thập được 9516 phụ nữ đến khám thai và tư vấn trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương có được sàng lọc bệnh thalassemia bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.

3.1.1. Tỷ lệ sàng lọc dương tính

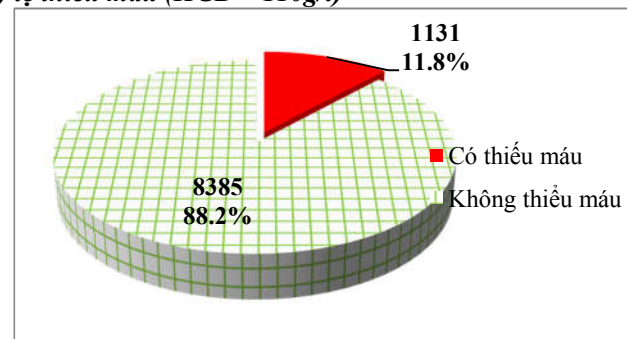


Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ sàng lọc dương tính

Trong tất cả 9516 đối tượng nghiên cứu khi được sàng lọc bệnh thalassemia bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi thì phát hiện được 1237 trường hợp sàng lọc dương tính, tức là phụ nữ có thai biểu hiện hồng cầu nhỏ và/ hoặc hồng cầu nhược sắc, chiếm 13%. Những trường hợp này được tư vấn sàng lọc cho chồng bằng xét nghiệm tổng phân tích tế

bào máu ngoại vi, điện di huyết sắc tố và xét nghiệm đột biến gen thalassemia cho hai vợ chồng. Chẩn đoán được 123 phụ nữ có thai mang đột biến gen bệnh thalassemia và tư vấn chọc ối chẩn đoán bệnh cho thai.

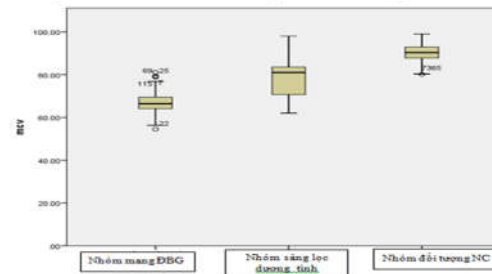
3.1.3. Tỷ lệ thiếu máu (HGB < 110g/l)



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ thiếu máu

Có 1131 thai phụ thiếu máu với chỉ số HGB < 110g/l, chiếm 11,8%. Số thai phụ không thiếu máu là 8385 người, chiếm 88,2%.

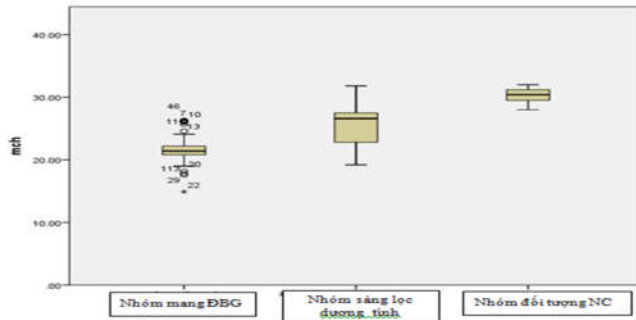
3.1.4. Kết quả xét nghiệm thể tích trung bình hồng cầu (MCV):



Biểu đồ 3.3: Kết quả xét nghiệm thể tích trung bình hồng cầu

Trên tổng số 9516 đối tượng nghiên cứu, 95% các thai phụ này có chỉ số MCV nằm trong khoảng $90,3 \pm 3,6$ fL- giá trị này nằm trong khoảng tham chiếu của người bình thường. Trong nhóm sàng lọc dương tính (hồng cầu nhỏ hoặc nhược sắc) thì 95% các thai phụ này có chỉ số MCV nằm trong khoảng $78,0 \pm 7,3$ fL - nhỏ hơn trị số tham chiếu của người bình thường. Trong nhóm phụ nữ mang đột biến gen thalassemia thì 95% các thai phụ này có chỉ số MCV nằm trong khoảng $66,9 \pm 4,8$ fL, nhỏ hơn trị số tham chiếu của người bình thường.

3.1.5. Kết quả xét nghiệm huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH):

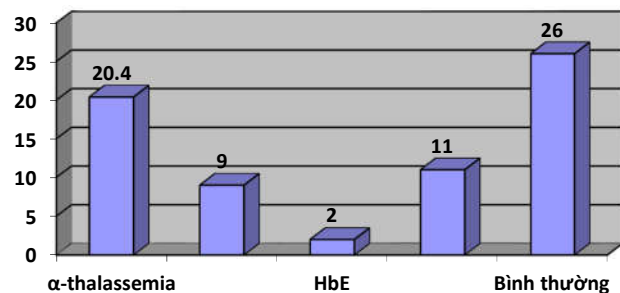


Biểu đồ 3.5: Kết quả xét nghiệm huyết sắc tố trung bình hồng cầu

Trên tổng số 9516 đối tượng nghiên cứu, 95% các thai phụ này có chỉ số MCH nằm trong khoảng $30,3 \pm 1,1$ pg - giá trị này nằm trong khoảng tham chiếu của người bình thường. Trong nhóm sàng lọc dương tính (hồng cầu nhỏ hoặc nhược sắc) thì 95% các thai phụ này có chỉ số MCH nằm trong khoảng $25,4 \pm 2,7$ pg - nhỏ hơn trị số tham chiếu của người bình thường. Trong nhóm phụ nữ mang thai có đột biến gen thalassemia thì 95% các thai phụ này có chỉ số MCH nằm trong khoảng $21,6 \pm 1,8$ pg - nhỏ hơn trị số tham chiếu của người bình thường.

3.2. Kết quả chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia.

3.2.1. Kết quả đột biến gen của thai.



Biểu đồ 3.7: Kết quả xét nghiệm đột biến gen thalassemia của thai từ nước ối

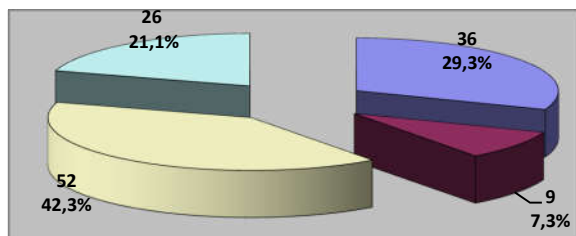
Đột biến gen α - thalassemia gặp nhiều nhất trong các kết quả chọc ối là 75 trường hợp, chiếm 61%.

Bảng 3.13: Phân bố đột biến gen thalassemia của thai từ nước ối.

Kiểu gen		Số lượng	Tỷ lệ %
Bệnh α-thalassemia (75 trường hợp, 61%)	Đồng hợp tử SEA	35	28,6
	Dị hợp tử SEA	34	27,7
	Dị hợp tử THAI	1	0,8
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử $\alpha 3.7$	3	2,5
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử $\alpha 4.2$	1	0,8
	Dị hợp tử $\alpha 3.7$ và dị hợp tử $\alpha 4.2$	1	0,8
Bệnh β- thalassemia (9 trường hợp, 7,3%)	Đồng hợp tử CD17	1	0,8
	Dị hợp tử CD17	3	2,5
	Dị hợp tử CD17 và dị hợp tử CD41/42	2	1,6
	Dị hợp tử CD41/42 và dị hợp tử CD71/72	1	0,8
	Dị hợp tử CD41/42	1	0,8
Bệnh Huyết sắc tố E (2 trường hợp)	Dị hợp tử CD26	1	0,8
	Dị hợp tử CD26	2	1,6
Phối hợp (11 trường hợp, 8,9%)	Đồng hợp tử SEA và dị hợp tử CD26	1	0,8
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử CD26, dị hợp tử CD71/72	1	0,8
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử CD26, dị hợp tử CD41/42	1	0,8
	Dị hợp tử CD26, dị hợp tử CD41/42	1	0,8
	Dị hợp tử CD26, dị hợp tử CD17	2	1,6
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử CD26	1	0,8
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử CD41/42	1	0,8
	Dị hợp tử SEA và dị hợp tử CD17	2	1,6
Dị hợp tử CD41/42 và IVS-I	1	0,8	
Bình thường		26	21,1
Tổng		123	100

Trong số 123 trường hợp chọc ối thì có 75 trường hợp thai mang đột biến gen α - gen thalassemia, nhiều nhất là đồng hợp tử đột biến SEA có 35 trường hợp và dị hợp tử đột biến SEA có 34 trường hợp. Có 26 trường hợp thai không mang đột biến gen thalassemia.

3.2.2. Phân loại thể lâm sàng của bệnh khi chọc ối



■ α-thalassemia thể nặng ■ β-thalassemia thể nặng □ Thể nhẹ □ Bình thường

Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ phát hiện đột biến gen của thai khi chọc ối

Tổng số trường hợp thai mang kiểu gen α-thalassemia thể nặng là 36 trường hợp- chiếm 29,3%; tổng số trường hợp thai mang kiểu gen β-thalassemia thể nặng là 9 trường hợp- chiếm tổng số 7,3%. Có 26 trường hợp thai không mang gen bệnh, chiếm 21,1%.

3.2.5. Liên quan giữa kết quả MCV và đột biến gen α-thalassemia.

Bảng 3.16: Liên quan giữa kết quả MCV và đột biến gen α-thalassemia

Đột biến gen	MCV (fL)				Tổng
	< 65	65-74,9	75-79,9	80-85	
Dị hợp tử SEA	26 (27,2%)	62 (64,6%)	2 (2,1%)	0	90 (93,9%)
Dị hợp tử THAI	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Dị hợp tử SEA và dị hợp tử α3.7	1 (1%)	2 (2,1%)	0	0	3 (3,1%)
Dị hợp tử SEA và Cs	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Dị hợp tử α3.7	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Tổng	27 (28,2%)	65 (67,7%)	3 (3,1%)	1 (1%)	96 (100%)

Các thai phụ mang đột biến gen α-thalassemia có chỉ số MCV chủ yếu ở ngưỡng dưới 75fL, chỉ có 1 thai phụ có chỉ số MCV trong ngưỡng tham chiếu của người bình thường là 81,1fL.

3.2.6. Liên quan giữa kết quả MCV và đột biến gen β-thalassemia.

Bảng 3.18: Liên quan giữa kết quả MCV và đột biến gen β-thalassemia

Đột biến gen	MCV (fL)			Tổng
	< 65	65-74,9	75-79,9	
Dị hợp tử CD17	5 (26,4 %)	2 (10,5 %)	0	7 (36,8 %)
Dị hợp tử CD41/42	2 (10,5 %)	1 (5,3%)	0	3 (15,8%)
Dị hợp tử CD71/72	1 (5,3%)	0	0	1 (5,3%)
Dị hợp tử IVS1-1	1 (5,3%)	0	0	1 (5,3%)
Dị hợp tử CD26	0	2 (10,5 %)	3 (15,8%)	5 (26,4 %)
Đồng hợp tử CD26	1 (5,3%)	0		2 (10,5 %)
Tổng		5 (26,3%)	10 (52,6%)	19 (100%)

52,6% các thai phụ mang đột biến trên gen β-thalassemia có chỉ số MCV nhỏ hơn 65 fL, không có trường hợp nào chỉ số MCV từ 75fL trở lên. Có 4 trường hợp MCV từ 75fL đến dưới 80fL là 4 trường hợp thai phụ bệnh HbE (đột biến CD26 trên gen HbB).

3.2.7. Liên quan giữa đột biến gen của thai và kết quả siêu âm thai.

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa kiểu gen của thai và siêu âm thai

Siêu âm thai	Đột biến gen	Bình thường	Đột biến gen		Phối hợp, HbE	Tổng
			α-thalassemia	β-thalassemia		
Bình thường	23 (18,7%)	53 (43,1%)	9 (7,3%)	13 (10,6%)	98 (79,7%)	
Phù thai	0	14 (11,4%)	0	0	14 (11,4%)	
Khác	3 (2,4%)	8 (6,5%)	0	0	11 (8,9%)	
Tổng	26 (21,1%)	75 (61%)	9 (7,3%)	13 (10,6%)	123 (100%)	
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05		

Có 14 trường hợp siêu âm phù thai thì kết quả chọc ối là cả 14 trường hợp thai mang đột biến đồng hợp tử SEA.

3.2.20. Tiền sử sản khoa.

Bảng 3.23: Đặc điểm tiền sử sản khoa ở nhóm chọc ối

Tiền sử sản khoa	Số lượng	Tỷ lệ %
Con mang gen bệnh	19	15,4
Phù thai	64	52
Khác	40	32,6
Tổng	123	100

Trong số 123 trường hợp được chọc ối, có 19 trường hợp chiếm 15,4% đã có con được chẩn đoán mang gen bệnh thalassemia, 64 trường hợp chiếm 52% đã có tiền sử phù thai.

3.2.7. Liên quan giữa kết quả đột biến gen của thai và tiền sử phù thai.

Bảng 3.25: Mối liên quan giữa kiểu gen của thai và tiền sử sản khoa

Tiền sử	1 lần phù thai		2 lần phù thai		Tổng	
	N	%	N	%	N	%
Đột biến gen						
Đồng hợp tử SEA	15	23,4	10	15,6	25	39,1
Dị hợp tử SEA	20	31,3	5	7,8	25	39,1
Bình thường	8	12,5	4	6,3	12	18,7
Khác	2	3,1	0	0	2	3,1
Tổng	45	70,3	19	29,7	64	100
p	< 0,05		< 0,05			

Có 19 trường hợp có tiền sử 2 lần phù thai khi được chọc ối làm xét nghiệm đột biến gen cho thai thì 10 trường hợp tiếp tục bị phù thai lần 3 do thai mang kiểu gen đồng hợp tử đột biến SEA.

Có 45 trường hợp tiền sử 1 lần phù thai thì lần này 15 thai tiếp tục bị phù thai.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về một số chỉ số huyết học của các thai phụ tham gia sàng lọc bệnh thalassemia tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.

4.1.1. Tỷ lệ sàng lọc bệnh thalassemia có kết quả dương tính.

Theo biểu đồ 3.1, trong tất cả 9516 đối tượng nghiên cứu khi được sàng lọc bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi thì có 1237 trường hợp sàng lọc cho kết quả dương tính, nghĩa là phụ nữ có thai biểu hiện hồng cầu nhỏ (MCV<80f/l) hoặc hồng cầu nhược sắc (MCH<28pg). Những trường hợp này được tư vấn sàng lọc cho chồng bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi. Nếu chồng sàng lọc âm tính, nghĩa là không có biểu hiện hồng cầu nhỏ (MCV<80f/l) hoặc hồng cầu nhược sắc (MCH<28pg) thì ngừng sàng lọc vì chồng ít nguy cơ mang gen thalassemia. Căn cứ vào cơ chế di truyền của bệnh thalassemia là di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, trường hợp chỉ một trong hai bố mẹ mang gen bệnh khi di truyền gen bệnh sang con thì con có thể mang kiểu gen dị hợp tử, không có nguy cơ bị bệnh thalassemia thể nặng. Những trường hợp chồng có biểu hiện hồng cầu nhỏ (MCV<80f/l) hoặc hồng cầu nhược sắc (MCH<28pg) thì cần chẩn đoán cho hai vợ chồng có mang gen bệnh thalassemia hay không và kiểu gen như thế nào để phân tích nguy cơ di truyền bệnh cho con. Để chẩn đoán kiểu gen cho hai vợ chồng thì phải xét nghiệm di truyền phân tử tìm đột biến gen thalassemia.

4.1.2. Đặc điểm tế bào hồng cầu ở phụ nữ có thai.

Phân tích đặc điểm thể tích trung bình hồng cầu (MCV) qua biểu đồ 3.3 ta được 95% các đối tượng nghiên cứu có chỉ số MCV nằm trong khoảng $90,3 \pm 3,6$ fL, giá trị này nằm trong khoảng tham chiếu của người bình thường. Nhóm sàng lọc dương tính (hồng cầu nhỏ hoặc nhược sắc) thì 95% các thai phụ này có chỉ số MCV nằm trong khoảng $78,0 \pm 7,3$ fL - nhỏ hơn trị số tham chiếu của người bình thường (bình thường chỉ số MCV từ 80 đến 100fL). Nhóm phụ nữ có thai mang đột biến gen thalassemia thì chỉ số MCV còn nhỏ hơn nữa, 95% các thai phụ này có chỉ số MCV nằm trong khoảng $66,9 \pm 4,8$ fL, nhỏ hơn trị số tham chiếu của người bình thường.

Bảng 3.16 chỉ ra mối liên quan giữa kết quả MCV và đột biến gen α -thalassemia cho thấy trong số 96 thai phụ mang đột biến gen α -thalassemia thì 67,7% thai phụ có chỉ số MCV từ 65 đến 74,9fL; tỷ lệ có chỉ số MCV dưới 65fL là 28,2%; có 1% thai phụ có chỉ số MCV từ 80 đến 85fL.

Ngô Diễm Ngọc nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha thalassemia được kết quả là trong số 292 phụ nữ có thai mang gen α^0 -thalassemia có 25,7% thai phụ có chỉ số

MCV < 65fL; 72,6% thai phụ có chỉ số MCV từ 65 đến dưới 80fL và 1,71% thai phụ có chỉ số MCV \geq 80fL. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 3.18 cho thấy có 19 thai phụ mang đột biến gen β -thalassemia thì tất cả các thai phụ có chỉ số MCV dưới 80fL.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Ánh về thực trạng mang gen bệnh beta thalassemia trên 260 phụ nữ dân tộc thiểu số trong tuổi sinh đẻ (từ 15 đến 49 tuổi) ở huyện Chợ Mới, tỉnh Bắc Cạn năm 2017 đã kết luận 100% phụ nữ có mang gen bệnh beta thalassemia thì chỉ số MCV < 80fL. Kết quả này tương tự kết quả của chúng tôi.

Các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam cũng đưa ra một kết luận là phối hợp hai chỉ số MCV và MCH trong quá trình sàng lọc bệnh thalassemia là cần thiết. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng chỉ số sàng lọc dương tính là phối hợp tiêu chuẩn MCV < 80fL hoặc MCH < 28pg sẽ tăng tỉ lệ sàng lọc dương tính, do đó giảm tỷ lệ bỏ sót người mang gen không được tham gia tiếp cận chẩn đoán bệnh thalassemia. Những đối tượng 1237 phụ nữ có thai hồng cầu nhỏ hoặc nhược sắc (chiếm 13,9% tổng số đối tượng nghiên cứu) theo biểu đồ 3.1 cần được tiếp tục làm các xét nghiệm để chẩn đoán bệnh thalassemia cho thai. Tuy nhiên để giảm những xét nghiệm được chỉ định rộng rãi do tỷ lệ dương tính giả cao, chúng tôi dựa trên tiền sử bản thân thai phụ, tiền sử gia đình về bệnh thalassemia và tiền sử sản khoa của thai phụ có liên quan đến thalassemia (như có con bị bệnh hoặc mang gen bệnh thalassemia, tiền sử phù thai) để tư vấn cho thai phụ và gia đình tiếp tục làm các xét nghiệm chẩn đoán bệnh thalassemia cho bố mẹ và thai.

4.2. Phân tích kết quả chẩn đoán trước sinh thai mang gen bệnh thalassemia.

4.2.1. Kết quả đột biến gen của thai.

Khi chọc ối làm xét nghiệm di truyền tìm đột biến gen thalassemia cho 123 trường hợp, kết quả thu được (biểu đồ 3.7) là tỷ lệ thai mang gen α -thalassemia cao nhất chiếm 61% (75 trường hợp), thai mang gen β -thalassemia chiếm 7,3% (có 9 trường hợp), thai mang phối hợp kiểu gen chiếm 8,9 % (có 11 trường hợp), bệnh huyết sắc tố E có 2 trường hợp (chiếm 1,6%) và 26 trường hợp thai không mang gen bệnh thalassemia (tương ứng 21,1%). Nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan và cộng sự nhằm tầm soát và chẩn đoán trước sinh đột biến gen thalassemia tại bệnh

viện Từ Dũ đã phát hiện được 65,8% thai mang đột biến α -thalassemia, tương tự với kết quả của nghiên cứu của chúng tôi.

Theo biểu đồ 3.8, tổng số thai mang kiểu gen α -thalassemia thể nặng nên ngừng thai nghén là 36 trường hợp- chiếm 29,3%; tổng số thai mang kiểu gen β -thalassemia thể nặng – nếu trẻ sinh sống thì con cần điều trị truyền máu và thải sắt suốt đời - là 9 trường hợp- chiếm 7,3%. Có 26 trường hợp thai không mang gen bệnh- tiếp tục giữ thai và nên lưu trữ tế bào máu cuống rốn khi sinh, chiếm 21,1%. Tỷ lệ phát hiện thai mang kiểu gen thalassemia thể nặng là 21,4% trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hân Hoan và cộng sự nhằm tầm soát và chẩn đoán trước sinh đột biến gen thalassemia tại bệnh viện Từ Dũ, thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi là 29,3% thai mang kiểu gen α -thalassemia thể nặng và 7,3% thai mang kiểu gen β -thalassemia thể nặng.

4.2.2. Kết quả siêu âm thai và tiền sử phù thai.

Nghiên cứu kết quả siêu âm thai theo bảng 3.22 cho thấy có 14 trường hợp siêu âm chẩn đoán phù thai thì kết quả chọc ối của những thai này là đồng hợp tử đột biến gen SEA. Siêu âm chẩn đoán phù thai buộc thầy thuốc phải đi tìm nguyên nhân của bệnh và α - thalassemia đồng hợp tử là một trong các nguyên nhân.

Theo bảng 3.23, tiền sử sản khoa của 123 thai phụ được chọc ối chẩn đoán đột biến gen thalassemia cho thai, có 19 người (tương ứng với 15,4%) có con đã được chẩn đoán mang gen bệnh thalassemia. Chắc chắn những người này nên được làm chẩn đoán trước sinh cho mỗi lần mang thai để chẩn đoán xem thai có bị mang gen thalassemia không và kiểu gen như thế nào để được tư vấn di truyền. Thai phụ nên được tư vấn chọc ối sớm từ thai 16 tuần. Nếu thai mang kiểu gen bệnh phù thai Hb Bart's thì tư vấn cho thai phụ ngừng thai nghén sớm khi chưa có biểu hiện tiền sản giật hay phù thai, sẽ giúp giảm tai biến sản khoa là sản giật và băng huyết sau sinh. Nếu thai mang kiểu gen bệnh β -thalassemia thể nặng thì tư vấn kỹ về tương lai của trẻ phải điều trị bệnh suốt đời bằng truyền máu và thải sắt, chất lượng cuộc sống giảm để gia đình và thai phụ có quyết định tiếp tục theo dõi thai hay ngừng thai nghén. Nếu thai không mang gen bệnh thì tư vấn thai phụ và gia đình lưu trữ máu cuống rốn ngay khi sinh để có thể tách tế bào gốc điều trị cho anh/ chị hoặc người thân trong gia đình khi có chỉ định.

Cũng theo bảng 3.23, trong số 123 trường hợp được chọn để tìm đột biến gen cho thai thì có đến 52% (64 trường hợp) có tiền sử phù thai. Theo bảng 3.25, trong số những phụ nữ này có tiền sử phù thai này, 45 thai phụ tiền sử 1 lần phù thai thì lần này 15 trường hợp tiếp tục phù thai do thai mang đồng hợp tử đột biến gen SEA, 19 thai phụ tiền sử 2 lần phù thai thì 10 trường hợp lần thứ 3 bị phù thai.

Theo bảng 3.25, trong số những phụ nữ này có tiền sử phù thai này, 45 thai phụ tiền sử 1 lần phù thai thì lần này 15 trường hợp tiếp tục phù thai do thai mang đồng hợp tử đột biến gen SEA, 19 thai phụ tiền sử 2 lần phù thai thì 10 trường hợp lần thứ 3 bị phù thai.

Phù thai là một trường hợp thai nghén nguy cơ cao cả cho mẹ và cho thai. Phù thai Hb Bart's do thai nhận cả 4 gen α globin bị đột biến từ bố và mẹ thì cho đến nay chưa có giải pháp điều trị hiệu quả, kết cục vẫn là thai chết trong tử cung hoặc chết ngay sau đẻ. Giải pháp duy nhất cho đến nay để dự phòng là cặp vợ chồng làm thụ tinh trong ống nghiệm và sinh thiết phôi chẩn đoán di truyền loại trừ bệnh Hb Bart's đồng hợp tử α^0 trước khi chuyển phôi vào trong buồng tử cung người mẹ. Tuy nhiên cả quá trình từ thụ tinh trong ống nghiệm, sinh thiết phôi chẩn đoán, chuyển phôi vào buồng tử cung, cho đến thụ thai được và sinh ra một em bé khỏe mạnh là một quy trình rất tốn kém và tiền bạc và thời gian.

Siêu âm chẩn đoán phù thai và tiền sử phù thai vẫn là một trong các lý do hay gặp dẫn người bệnh đến khám sàng lọc và chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Đứng trước những trường hợp này, nhiệm vụ của các bác sĩ sản khoa là tìm cách chẩn đoán nguyên nhân phù thai. Nếu nguyên nhân phù thai do đột biến gen cả 4 gen α globin thì tư vấn cho thai phụ và gia đình ngừng thai nghén sớm để tránh diễn biến nặng cho mẹ là tiền sản giật, sản giật.

4.3. Bàn luận về quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai.

Thalassemia là một vấn đề sức khỏe mang tính toàn cầu. Quản lý bệnh thalassemi bao gồm dự phòng để không sinh ra những trường hợp bệnh mới mắc và điều trị các bệnh nhân đang mắc bệnh. Tuy nhiên điều trị và quản lý những người mắc bệnh nặng đã và đang đòi hỏi rất nhiều nguồn lực từ gia đình người bệnh và xã hội. Dự phòng để không sinh ra những trường

hợp bệnh mới mắc có hai phương pháp. Một là kiểm soát người mang gen bệnh trong cộng đồng và tư vấn tiền hôn nhân. Kiểm soát người mang gen trong cộng đồng là việc khó khả thi. Tư vấn tiền hôn nhân cũng không ngăn được người ta kết hôn mà chỉ để các cặp vợ chồng nguy cơ cao có kiến thức về bệnh thalassemia và cần đến các cơ sở y tế có đủ năng lực để chẩn đoán trước sinh khi mang thai. Hai là sàng lọc và chẩn đoán trước sinh nhằm phòng ngừa việc sinh ra các trường hợp mắc bệnh mới. Nhiều quốc gia có tần suất mắc bệnh thalassemia cao như Ý, Hy Lạp, Thái Lan, Hồng Kông đã triển khai các chương trình phòng chống bệnh rất thành công thông qua việc sàng lọc và chẩn đoán trước sinh.

Sàng lọc và Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia là giải pháp hiệu quả duy nhất nhằm phòng tránh sinh ra những trẻ bị bệnh thalassemia trầm trọng bao gồm bệnh phù thai hemoglobin Bart's và bệnh thalassemia thể nặng. Nếu triển khai được hệ thống sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassaemia một cách thường quy ở phụ nữ có thai sẽ giúp nhận diện ra được những gia đình có nguy cơ cao sinh con mang gen bệnh thalassemia, và quan trọng hơn, chẩn đoán trước sinh sẽ giúp chẩn đoán ra được những thai bị bệnh α -thalassemia thể nặng (bệnh phù thai Hb Bart's) để ngừng thai sớm; chẩn đoán ra được những thai bị β -thalassaemia thể nặng để tư vấn cho gia đình hoặc ngừng thai sớm hoặc đưa trẻ đi điều trị sớm ngay từ năm đầu đời.

Hiệp hội thalassemia thế giới khuyến cáo sử dụng ngưỡng MCV < 80fL, MCH < 27pg trong sàng lọc người mang gen bệnh thalassemia.

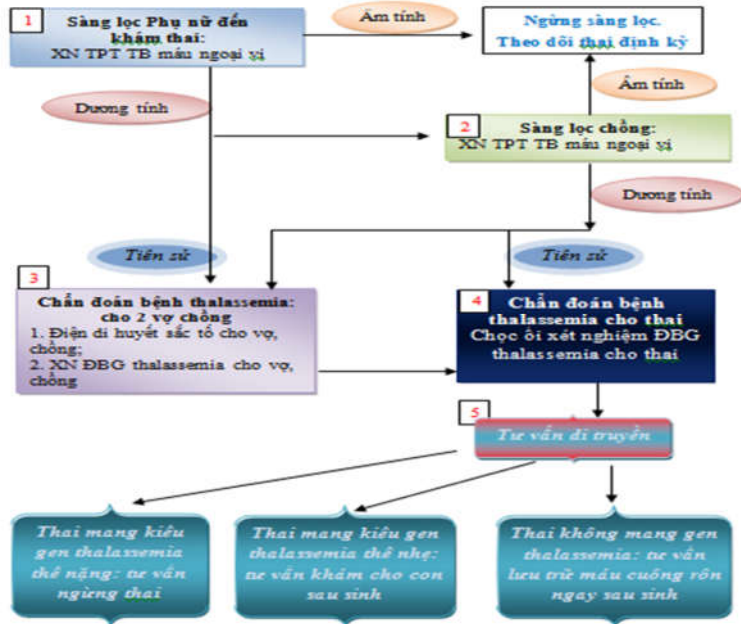
Tại Việt Nam, Bộ Y tế đã ban hành hướng dẫn quy trình xét nghiệm sàng lọc thalassemia dựa vào chỉ số thể tích trung bình hồng cầu MCV < 80fL.

Tại Việt Nam, quá trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh được tiến hành ở các bệnh viện chuyên ngành Phụ Sản. Sau khi sàng lọc ra những cặp vợ chồng có nguy cơ cao sinh con mắc bệnh thalassemia thì thai phụ và gia đình sẽ được chuyển lên trung tâm Chẩn đoán trước sinh để được các chuyên gia về di truyền tư vấn các xét nghiệm đột biến gen cần làm để chẩn đoán.

Đề xuất quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia.

Qua nghiên cứu này và tham khảo những quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia tại một số quốc gia phòng chống

thalassemia thành công, chúng tôi đề xuất một quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia như sau:



Sơ đồ 4.4: Quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh thalassemia.

Bước 1: Sàng lọc những phụ nữ đến khám thai bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, ngay từ lần khám thai đầu tiên.

- Sàng lọc **âm tính**: nhận định kết quả là âm tính khi thể tích trung bình hồng cầu (MCV) và huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) trong giới hạn bình thường.

- Sàng lọc **dương tính**: nhận định kết quả là dương tính khi thể tích trung bình hồng cầu giảm (MCV < 80fl) và/ hoặc huyết sắc tố trung bình hồng cầu giảm (MCH < 28pg).

- Thai phụ có kết quả sàng lọc âm tính thì ngừng sàng lọc, tiếp tục theo dõi thai định kỳ.

- Thai phụ có kết quả sàng lọc dương tính thì chuyển bước 2.

- Thai phụ có kết quả sàng lọc dương tính kèm theo có tiền sử bản thân và gia đình liên quan đến bệnh thalassemia như bản thân, chồng, con có người mang đột biến gen thalassemia hoặc tiền sử phù thai thì chuyển bước 3.

Bước 2: sàng lọc cho chồng bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi khi kết quả sàng lọc của thai phụ là dương tính.

- Nếu kết quả sàng lọc cho chồng là âm tính thì ngừng sàng lọc, tiếp tục theo dõi thai định kỳ.

- Nếu kết quả sàng lọc cho chồng là dương tính thì chuyển bước 3.

- Nếu vợ, chồng có kết quả sàng lọc dương tính kèm theo có tiền sử bản thân và gia đình liên quan đến bệnh thalassemia như bản thân, chồng, con có người mang đột biến gen thalassemia hoặc tiền sử phù thai thì có thể chuyển bước 4 mà không qua bước 3. Thực tiễn, có những cặp vợ chồng tiền sử phù thai, có con đã được chẩn đoán mang gen bệnh thalassemia, hai vợ chồng không có triệu chứng lâm sàng, việc chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán bệnh thalassemia cho thai mà không qua bước chẩn đoán bệnh cho hai vợ chồng là một nhu cầu thiết thực và tránh lãng phí, giúp chẩn đoán chính xác kết quả đột biến gen của thai để có giải pháp tư vấn di truyền.

Bước 3: chẩn đoán bệnh thalassemia cho thai phụ và chồng khi kết quả sàng lọc của hai vợ chồng là dương tính.

- Tư vấn làm xét nghiệm điện di huyết sắc tố cho hai vợ chồng để định hướng làm xét nghiệm đột biến gen. Nếu kết quả điện di có HbA1 giảm, HbA2 tăng, có HbE thì định hướng tìm đột biến gen β - thalassemia, tuy nhiên đôi khi vẫn có thể có phối hợp cả đột biến gen α - thalassemia. Nếu kết quả điện di trong giới hạn bình thường hoặc có xuất hiện HbH, HbCs,... thì định hướng tìm đột biến gen α - thalassemia.

- Xác định chẩn đoán bằng xét nghiệm tìm đột biến gen thalassemia cho hai vợ chồng.

Bước 4: Chẩn đoán trước sinh cho thai.

Đây là mục tiêu cuối cùng cần đạt được để có kết quả chẩn đoán là thai có mang gen bệnh hay không và kiểu gen có gây ra biểu hiện kiểu hình là bệnh thalassemia thể nặng hay không. Chọn ối lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm đột biến gen thalassemia cho thai là biện pháp thông dụng nhất.

Bước 5: Tư vấn di truyền.

Tùy theo kết quả đột biến gen của thai để đưa ra các lời khuyên di truyền. Nếu thai mang kiểu gen sẽ biểu hiện kiểu hình là bệnh thalassemia thể nặng thì tư vấn ngừng thai sớm. Nếu thai mang kiểu gen sẽ biểu hiện kiểu hình là bệnh thalassemia thể nhẹ thì tư vấn giữ thai, khám và điều trị cho con sau sinh ở chuyên ngành Huyết học, chẩn đoán trước sinh sau này khi có thai. Nếu kết quả thai không mang đột biến gen bệnh thalassemia thì tư vấn lưu trữ máu cuống rốn ngay sau sinh để có thể sử dụng điều trị ghép tế bào gốc cho những người trong gia đình mắc bệnh thể nặng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu sàng lọc bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai đến khám và điều trị tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Mô tả một số chỉ số huyết học của các thai phụ tham gia sàng lọc bệnh thalassemia tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.

- 1.1. Trong số 9516 thai phụ được sàng lọc bệnh thalassemia *phát hiện được* tỷ lệ sàng lọc dương tính là 13% (với số lượng cụ thể là 1237/9516).
- 1.2. Tỷ lệ thiếu máu (với chỉ số HGB<110g/l) của các thai phụ là 11,8%.
- 1.3. Tỷ lệ hồng cầu nhỏ (với chỉ số MCV<80fL) của các thai phụ là 6,2%.
- 1.4. Tỷ lệ hồng cầu nhược sắc (với chỉ số MCH< 28pg) của các thai phụ là 12,8%.

Phụ nữ có thai có hồng cầu nhỏ với chỉ số thể tích trung bình hồng cầu MCV nhỏ hơn 80fL hoặc hồng cầu nhược sắc với chỉ số huyết sắc tố trung bình hồng cầu MCH nhỏ hơn 28pg cần được tư vấn làm xét nghiệm chẩn đoán bệnh thalassemia cho hai vợ chồng và chẩn đoán trước sinh cho thai nếu hai vợ chồng mang gen bệnh có nguy cơ di truyền sinh con mắc bệnh thalassemia thể nặng.

2. Kết quả chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia.

2.1. Tỷ lệ thai mang gen bệnh thalassemia.

- 61% thai mang đột biến gen α - thalassemia;
- 7,3% thai mang đột biến gen bệnh β - thalassemia;

2.2. Tỷ lệ mắc bệnh của thai:

- 29,3% thai mắc bệnh α - thalassemia thể nặng;
- 7,3% thai mắc bệnh β - thalassemia thể nặng;
- 42,3% thai mang gen bệnh thalassemia thể nhẹ;
- 21,1% thai không mắc bệnh.

2.3. Siêu âm: có 14 trường hợp siêu âm chẩn đoán phù thai thì cả 14 thai mang đột biến gen từ đột biến gen SEA, cần ngừng thai nghén sớm.

2.4. Tiền sử sản khoa: tiền sử phù thai có 64 trường hợp thì 25 trường hợp (chiếm 39,1%) lặp lại phù thai ở lần có thai này.

Chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia đã đưa ra những kết quả chính xác về kiểu gen của thai, giúp các bác sĩ tư vấn về bệnh tật và giải pháp sản khoa cho thai phụ và gia đình. Những người có tiền sử phù thai hoặc siêu âm phù thai cần được chẩn đoán trước sinh bệnh α -thalassemia.

KIẾN NGHỊ

Xây dựng quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia ở phụ nữ có thai theo sơ đồ 4.4.

MINISTRY OF EDUCATION AND
TRAINING

MINISTRY OF
HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



DANG THI HONG THIEN

**STUDY ON SCREENING THALASSEMIA DISEASE IN PREGNANT WOMEN WHO
COME FOR MEDICAL EXAMINATION AND TREATMENT AT THE NATIONAL
HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Major : Obstetrics and

Code : Gynecology

: 62720131

THESIS SUMMARY OF DOCTOR OF PHILOSOPHY IN MEDICINE

HANOI – 2019

**THE WORK HAS BEEN COMPLETED AT
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Supervisor:

Ass.Prof. LE HOAI CHUONG

Opponent 1: Prof. Tran Thi Phuong Mai

Opponent 2: Prof. Nguyen Ha Thanh

Opponent 3: Prof. Vu Ba Quyet

The thesis will be defended at Board of Examiners of Hanoi Medical
University At: Date: / / 2019

The thesis can be found at:

1. National library of Vietnam
2. Library of Hanoi Medical University

**PUBLISHED RESEARCH PROJECTS RELATED
TO THE CONTENT OF THE THESIS**

1. Dang Thi Hong Thien and Ngo Minh Thang (2016). “Surveying some characteristics related to thalassemia in pregnant women at the Center for Prenatal Diagnosis - National Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2015”. *Maternity Magazine*, 14 (01): 14-18.
2. Dang Thi Hong Thien, Nguyen Thi Phuong, Nguyen Thanh Luan, Le Hoai Chuong and Nguyen Quang Tung (2017). “Studying some RBC indexes in pregnant women with thalassemia in National Hospital of Obstetrics and Gynecology”. *Maternity Magazine*, 15 (02): 80-84.

INTRODUCTION

BACKGROUND

Thalassemia is a recessive anemia group based on Mendel's rule because the globin gene mutation reduces or does not produce globin to form hemoglobin, causing anemia. The disease has 2 main groups: α -thalassemia and β -thalassemia depending on the cause of mutation in the gene α -globin or β -globin. This is a hereditary anemia distributed globally but has a clear geography: high rates in the Mediterranean, the Middle East, Asia, and the Pacific.

Alpha-thalassemia may be the most severe clinical disease, edema Hb Bart's. Pregnant woman with edema Hb Bart's is a high-risk pregnancy event both for the mother and for the fetus. On the fetal side: usually the fetus dies in the womb or immediately after birth. On the mother's side: if the placenta is associated, the mother is at high risk of pre-eclampsia and postpartum haemorrhage. Beta-thalassemia may be the most severe clinical disease with severe hemolytic anemia and complications in many organs of the body. Babies with homozygous beta-thalassemia are still healthy, but will develop severe thalassemia early in the first year of life. These patients require lifelong blood transfusion and chelation treatment and low quality of life due to complications of the disease.

Vietnam has a high prevalence rate on the map of thalassemia in the world, currently about 3% of the population carries the gene thalassemia, the incidence rate is about 0.5-1% for Kinh ethnic people, rising 10 -25% in some mountainous ethnic groups. The question is how to reduce the number of people with thalassemia major and reduce the complications they have to suffer.

Today, the molecular genetic mechanism of thalassemia is clearly described. Evidence has shown that expanding screening, genetic counseling combined with prenatal diagnosis in couples at high risk of having a baby with thalassemia major may reduce mortality and morbidity. thalassemia. In the North of Vietnam, there are many studies on thalassemia, but no studies have conducted screening and prenatal diagnosis of thalassemia in pregnant women. With the desire to establish a process of screening for those who carry the thalassemia gene, genetic counseling and prenatal diagnosis of thalassemia, we conducted the research:

“Study on screening Thalassemia disease in pregnant women who come for medical examination and treatment at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology”, with two objectives:

3. *Describe some hematological indicators of women participating in thalassemia screening at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.*
4. *Analyze the prenatal diagnosis of thalassemia at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology.*

2. The urgency of the topic

Congenital hemolytic disease is a problem of the whole society, seriously affecting the economy, life and future of the race but is an preventable disease with basic screening tests, low cost .

Prevention is the most effective control method through screening tests, detecting disease genes from the pre-marital stage and detecting disease genes for fetuses through prenatal diagnosis. The Vietnam Association of Congenital Hemolytic Society is working hard to develop a national Thalassemia program with the goal of controlling diseases, controlling the development of disease genetic resources, limiting children born with serious illnesses, improving quality of life. for patients and improve the quality of the Vietnamese population. Around the world, many countries have effectively implemented the national Thalassemia program and for many years no more babies with thalassemia have been born.

In Vietnam, the diagnosis, screening of people carrying genes, treatment of thalassemia and prenatal diagnosis have reached a quality comparable to other countries in the region and around the world. In 2014, the Ministry of Health issued a Guideline for diagnosis and treatment of thalassemia as well as a process for screening thalassemia but did not mention the issue of screening for people carrying genes from pregnancy, helping to diagnose prenatal The fetus carries a serious disease gene mutation at an early gestational age, preventing the birth of babies with severe thalassemia. So the thesis topic titled “*Study on screening Thalassemia disease in pregnant women who come for medical examination and treatment at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology*” is topical and necessary.

3. Contributions of the thesis

- This is the first Vietnamese study to research and propose a process of screening and prenatal diagnosis of thalassemia in pregnant women.
- The study has analyzed the value of the testing indicators applied to thalassemia screening and the less valuable tests in screening and diagnostics to reduce unnecessary testing assignments that cause waste of resources.

- Process has provided clear solutions for pregnant women and families:
 - + In case of pregnancy with the genotype corresponding to the thalassemia major phenotype, pregnancy termination is advised;
 - + If the fetus does not carry the disease gene, it is advisable to store umbilical cord blood right after birth to use stem cells extracted from umbilical cord blood to treat diseases for relatives if indicated;
 - + Cases of pregnancy carrying the disease gene corresponding to the thalassemia mild phenotype, consultation and treatment for postpartum children.

4. The structure of the thesis

The thesis has 124 pages including: Introduction: 02 pages; 38 pages of overview; research subjects and methods: 16 pages; research results: 27 pages; discussion: 38 pages; conclusion: 02 pages; 01 page of recommendations.

The thesis has 25 tables, 09 charts, 08 pictures and 04 diagrams. The study used a total of 103 references

CONTENTS OF THE THESIS

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Pathogenesis of thalassemia.

1.1.1. *The index of erythrocytes in normal people*

Parameters in ordinary people:

- ✓ RBC count (RBC): from 4.0 to 5.2 Tera/liter.
- ✓ Hemoglobin (HGB): from 120 to 160 grams/liter.
- ✓ Mean red blood cell volume (MCV): 80 to 100 fentolites.
- ✓ Average red blood cell hemoglobin (MCH): from 28 to 32 micrograms

According to the World Health Organization (WHO), anemia is the phenomenon of reducing hemoglobin and the number of red blood cells in the peripheral blood leading to lack of oxygen supply to the body's tissue cells. Anemia when the concentration of Hemoglobin is lower:

130 g / l in men

120 g / l in women

110 g / l in the elderly and pregnant women

MCV <80fl is a small red blood cell. MCH <28pg is weak red blood cell.

1.1.2. *Hemoglobin*

Hemoglobin is the main component of red blood cells, which transports oxygen from the lungs to the tissue and CO₂ from the tissue to

the lungs. Each red blood cell has about 300 million hemoglobin molecules. Structure hemoglobin consists of 2 components are hem and globin. Each hemoglobin molecule consists of 4 units, each unit has 1 globin chain and 1 hem core. Hem has Fe^{++} structure with 4 porphyrins; Iron has 6 connections: 4 with porphyrin, 1 with nitrogen of histidine and 1 with oxygen. Each hemoglobin molecule has 2 pairs of the same globin chain one by one but in two different types, each string is denoted by the Greek characters: α (alpha), β (beta), δ (delta), γ (gamma), ϵ (epsilon), ξ (zeta).

Depending on the stage of individual development, globin consists of different polypeptide chains: Zeta (ξ), epsilon (ϵ), gamma (γ), alpha (α), beta (β), delta (δ). The genes that govern the formation of epsilon, gamma, beta and delta chains are located on chromosome 11. The genes that govern the formation of alpha and zeta chains are on chromosome 16.

Adults have 97.5% HbA, about 2% HbA2 and about 0.5% HbF.

1.1.3. Pathogenesis mechanism:

- Reduced globin chain production. Alpha thalassemia disease: reducing α -globin chain synthesis should reduce the connection between α chains and β , δ , γ chains. The consequence is decreased HbA, HbF, HbA2. β -thalassemia disease: reducing total β -globin chain synthesis, so increase in connection between α and δ , γ chains. The consequence is decreased HbA, increased HbF, increased HbA2.

- Change of Hemoglobin. The result is weak red blood cells, anemia, hemolysis, jaundice, splenomegaly, bone deformation, excess iron

1.2. Alpha thalassemia disease.

Alpha thalassemia disease occurs due to a mutation of the gene coding for the synthesis of α globin chains, resulting in the decrease or absence of α globin chains in the hemoglobin molecule. This decline in synthesis results in an excessive increase in the synthesis of β globin sequence making the γ_4 molecule, called Bart's Hb (during pregnancy), and β_4 , called HbH (during adulthood). α globin sequence is synthesized from 4 genes, including 2 genes HBA1 and 2 genes HBA2. The number of α globin sequences depends on the number of active genes. The less active genes a person has, the less the α globin sequence becomes and the more alpha thalassemia virus is.

Depending on the genotype, alpha thalassemia has different phenotypic manifestations

Disease state	Genetic characteristics	Clinical	Total blood analysis tests	Hb electrophoresis	Prognosis
Hidden	$\alpha\alpha/\alpha-$	No symptoms	No symptoms	No symptoms	Good
Minor	$\alpha\alpha/--$ $\alpha-/ \alpha-$	No symptoms	MCV ↓ MCH ↓	Normal	Healthy. 25% are likely to be seriously ill.
Intermediate	$\alpha/--$	Mild hemolytic anemia. Some people with severe anemia need a blood transfusion.	MCV ↓ MCH ↓ Hb ↓	HbA decreases. Appearance of HbH	May transfuse blood. 25% are likely to be seriously ill.
Major (Hydrops Fetalis)	$--/--$	Edema. The fetus dies in the womb or dies shortly after birth.		HbA decreases. Appearance of Hb Bart's.	Babies do not have the ability to survive. Mother is at high risk of preeclampsia and postpartum haemorrhage.

1.3. Beta thalassemia

β thalassemia occurs due to a point mutation on the β chain locus that reduces or deactivates the coding gene for the synthesis of β globin, resulting in a decrease or non-synthesis of the β globin chain.

The phenotypic expression of β -thalassemia depends on the genotype.

Disease state	Genetic characteristics	Clinical	Total blood analysis tests	Hb electrophoresis	Prognosis
Minor	β^+/β β^0/β β^+/β^+	May be anemic Maybe liver, splenomegaly	MCV ↓ MCH ↓ HC bia	Hb A ↓ mild HbA2 > 3.5% HbF > 3.5-10%	No need for blood transfusion
Intermediate	β^+/β β^0/β β^+/β^+ β^+/α^0 β^+/α^+ β^+/HbE	Hemolytic anemia Liver, splenomegaly	MCV ↓ MCH ↓ HC bia Hb ↓	Hb A < 80% HbA2 > 3.5% HbF = 20-80%	May transfuse blood
Major (Cooley anemia)	β^0/β^0 β^0/β^+ β^+/β^+	Anemia Liver, splenomegaly Bone deformation Slow physical and mental development. Manifest early, maybe from several months old.	MCV ↓ MCH ↓ HC bia Hb ↓ HC cells ↑ Ferritin ↑ Skull X-ray: bone deformation	Hb A = 0 HbA2 = 2-7% HbF > 90%	Blood transfusion Waste iron Complications: heart failure, liver failure, endocrine disorders

1.4. Screening and prenatal diagnosis of thalassemia

1.4.1. Objectives: The purpose of screening and prenatal diagnosis of thalassemia is to diagnose the genotype of fetus at the earliest possible gestation week.

1.4.2. Prenatal screening and diagnosis process:

- 1) Early screening to identify couples at risk of having a baby with thalassemia.
- 2) Identifying the mutations causing the disease in these couples.
- 3) Obtaining the genetic material from the fetus safely and quickly for diagnosis.

4) Determining the genotype of fetus by fetal DNA analysis based on mutant type of father and mother.

1.4.3. Subjects screened and diagnosed before birth thalassemia

- Screening for all women preparing to become pregnant or pregnant.
- Prenatal diagnosis of thalassemia in pregnant cases in families where someone has had thalassemia: a spouse, or child has been identified as having thalassemia gene or screening out a high risk couple for giving birth have thalassemia.

1.4.4. Advice on genetic results

The pregnant couple will receive genetic counseling based on the results of genetic analysis of the fetus to decide whether to keep or suspend pregnancy in accordance with science and family circumstances.

Chapter 2: RESEARCH SUBJECTS AND METHODS

2.1. Time and place of research.

The study was conducted at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology between July 2015 and September 2018.

2.2. Research subject.

2.1.1. Subject group for objective 1: Describe some hematological indicators of women participating in thalassemia screening.

2.1.1.1. Selection criteria.

- Women come for prenatal check-up and prenatal counseling at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.
- Gestational age: any gestational age, as soon as possible after diagnosis of pregnancy.
- There are results of total peripheral blood cell analysis.

2.1.1.2. Exclusion criteria.

- Multiple pregnancy.
- Stillbirth.
- The patient is in an emergency situation.

2.1.2. Subject group for objective 2: Analyzing the prenatal diagnosis results of thalassemia.

2.1.2.1. Selection criteria: based on one of the following three criteria.

- Families with someone with thalassemia: a spouse, or child with a gene carrying thalassemia.
- Couples at high risk of having a baby with thalassemia after screening: both spouses have small or weak red blood cells.
- History of edema birth.

2.1.2.2. Exclusion criteria.

- Pregnant women do not agree to amniocentesis or contraindications to amniocentesis.

2.2. Research Methods.

2.2.1. Research design.

This study used retrospective cross-sectional descriptive research in conjunction with the prospective study.

2.2.2. Sample sizes and sample selection.

2.2.2.1. Sample size.

The sample size is calculated by the formula:

$$N = Z^2_{(1-\frac{\alpha}{2})} \times \frac{p(1-p)}{(p \cdot \epsilon)^2}$$

N is the sample size for the study

α is a Type I error. With a 95% confidence interval, we have $\alpha=0,05$, So $Z_{(1-\alpha/2)}$ is 1.96.

P là tỷ lệ phụ nữ có thai được chẩn đoán thalassemia tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương theo nghiên cứu năm 2013, ước tính $p = 1\%$.

P is the percentage of pregnant women diagnosed with thalassemia in the National Hospital of Obstetrics and Gynecology according to a 2013 study, estimated $p = 1\%$.

ϵ is the relative accuracy, equal to 20%, error $E = p \cdot \epsilon = 0.002$ replaced into the formula, we have:

$$N = 1,96^2 \times \frac{0,01 \cdot 0,99}{(0,01 \times 0,2)^2} = 9507,96$$

In this study, the sample size was 9516.

2.2.2.2. Selecting sample.

We applied the technique of non-probability sampling, convenient sampling: all women who had prenatal check-up and prenatal counseling at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology were tested for peripheral blood cell analysis.

Objective 1:

- Collect pregnant women for prenatal check-up and prenatal counseling from October 2016 to September 2018.

Objective 2:

- Take retrospective data from October 2016 to July 2015 with amniocentesis for pregnant women to diagnose thalassemia gene mutation in fetus.

- Get prospective data from October 2016 to September 2018 with amniocentesis for pregnant women to diagnose thalassemia gene mutation in fetus.

2.2.3. Research progress.

2.2.3.1. Research scheme.

Women who have antenatal visits and prenatal counseling at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology are screened for thalassemia according to the following chart:

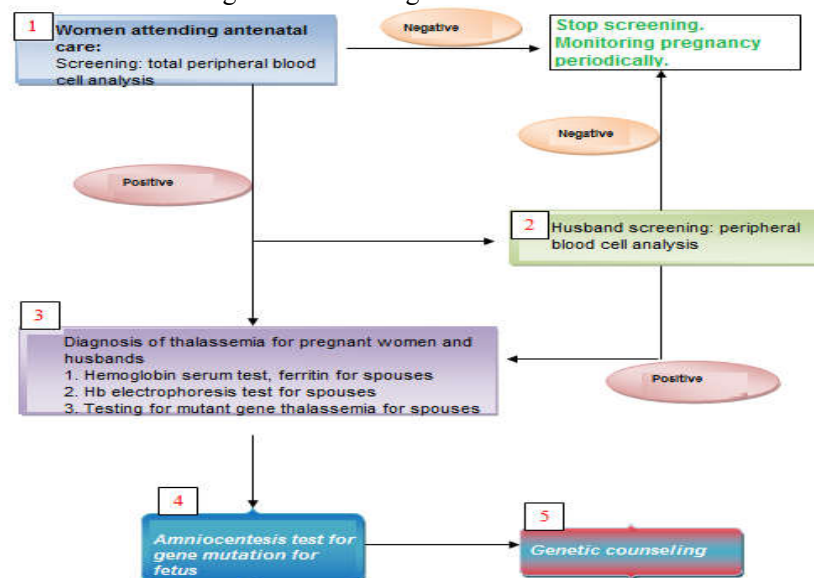


Figure 2.1. Research scheme

2.2.3.2. Steps to conduct the research.

Step 1: Screening the pregnant women for prenatal check-up and prenatal counseling by peripheral blood cell analysis.

➤ **Negative** Screening: identify results as negative when average red blood cell volume (MCV) and red blood cell mean hemoglobin (MCH) are within normal limits.

➤ **Positive** screening: identify results as positive when average red blood cell volume decreases (MCV <80fl) and / or erythrocyte mean hemoglobin decreases (MCH <28pg).

Step 2: Screen the husband by a peripheral blood cell analysis when the screening result is positive.

Step 3: Diagnose thalassemia for pregnant women and husband when the screening result of the couple is positive.

Step 4: Diagnosis of thalassemia for the fetus by amniocentesis test genetic for thalassemia gene for fetus. Amniocentesis is indicated in the following cases:

- A pregnant woman or a husband or a child has a thalassemia gene
- History of edema.
- The case of pregnant women with test results carrying the mutant gene thalassemia without participation of the husband's test (such as the case of single mothers, husbands who go away, husbands do not want to be tested) still appoint amniocentesis Diagnosis for pregnancy.

Step 5: Genetic counseling according to fetal gene mutation test results.

2.2.5. Methods of data collection and processing.

- The data is recorded in the unified study sample.
- Data are encrypted and entered using EPIDATA 3.1 software, then analyzed by medical statistical method under the program SPSS 16.0

Chapter 3: RESEARCH RESULTS

3.1. Describe some hematological indicators of women participating in thalassemia screening at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Between October 2016 and September 2018, this study collected 9516 women attending antenatal care and prenatal counseling at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology who were screened for thalassemia by a meta-analysis. Peripheral blood cells.

3.1.2. Positive screening rate:

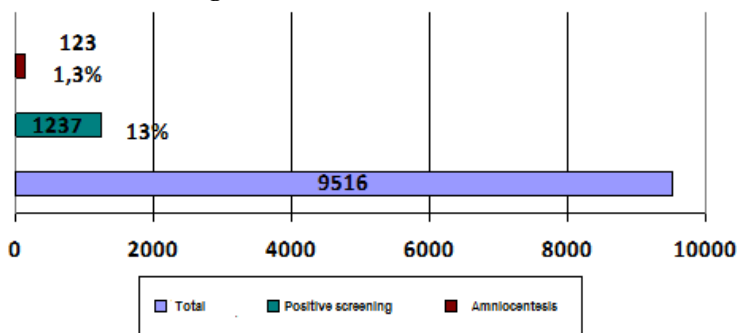


Figure 3.1: Positive screening rate

Of all 9516 study subjects who were screened for thalassemia by a peripheral blood cell total assay, 1237 positive screening cases were found, meaning that pregnant women exhibited small red blood cells and / or weak red blood cells, accounting for 13%. These cases were advised to screen for husbands by a total analysis of peripheral blood cell analysis, hemoglobin electrophoresis and thalassemia gene mutation tests for the couple. 123 pregnant women diagnosed with thalassemia gene mutation and amniocentesis were diagnosed for pregnancy.

3.1.3. Rate of anemia (HGB < 110g/l):

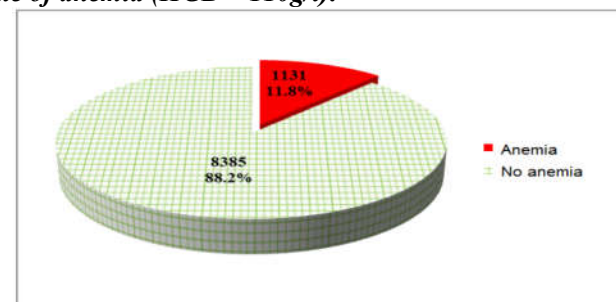


Figure 3.2: Anemia rate

There were 1131 pregnant women with anemia with HGB < 110g / l, accounting for 11.8%. The number of pregnant women without anemia was 8385 people, accounting for 88.2%.

3.1.4. Test results for average red blood cell volume (MCV):

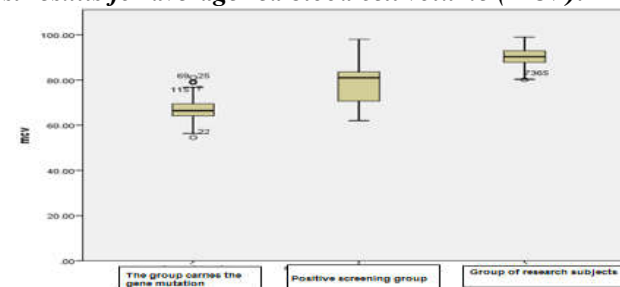


Figure 3.3: Test result of average red blood cell volume

Of the 9516 study subjects, 95% of these women had an MCV of between 90.3±3.6 fL - this value is in the reference range of the normal person. In the positive screening group (small red cells or asthenia), 95% of these women had an MCV of 78.0±7.3 fL - less

than the reference value of the normal person. Among women with the thalassemia gene, 95% of these women had an MCV of 66.9 ± 4.8 fL, which is smaller than the normal reference.

3.1.5. Results of hemoglobin mean hemoglobin (MCH) test:

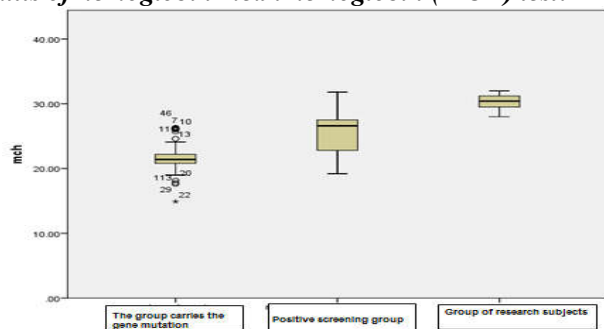


Figure 3.5: Test result of average red blood cell count

Of the 9516 study subjects, 95% of these women had an MCH index of about 30.3 ± 1.1 pg - this value is in the reference range of normal people. In the positive screening group (small red cells or asthenia), 95% of these women had an MCH index of 25.4 ± 2.7 pg - less than the normal reference value. Among pregnant women with the thalassemia gene mutation, 95% of these pregnant women had an MCH of 21.6 ± 1.8 pg - less than the normal reference value.

3.2. Results of prenatal diagnosis of thalassemia.

3.2.1. Gene result of pregnancy.

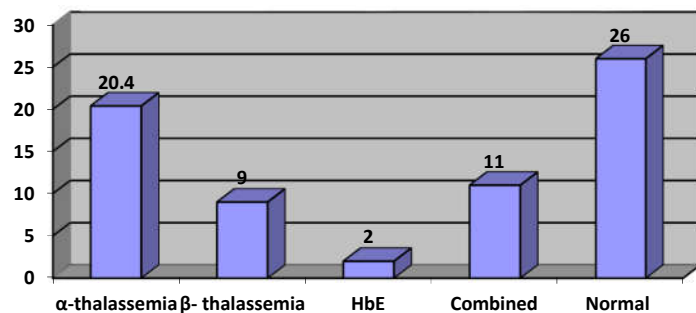


Figure 3.7: Test result of mutant thalassemia gene of fetus from amniotic fluid

The α -thalassemia gene mutation, the most common in amniocentesis results, was 75 cases, accounting for 61%.

Table 3.13: Mutation distribution of fetal thalassemia gene from amniotic fluid.

Genotype		Quantity	Rate %
α-thalassemia disease (75 cases, 61%)	Homozygous SEA	35	28.6
	Heterozygous SEA	34	27.7
	Heterozygous THAI	1	0.8
	Heterozygous SEA and heterozygous $\alpha 3.7$	3	2.5
	Heterozygous SEA and heterozygous $\alpha 4.2$	1	0.8
	Heterozygous $\alpha 3.7$ and heterozygous $\alpha 4.2$	1	0.8
β-thalassemia disease (9 cases, 7.3%)	Homozygous CD17	1	0.8
	Heterozygous CD17	3	2.5
	Heterozygous CD17 and heterozygous CD41/42	2	1.6
	Heterozygous CD41/42 and heterozygous CD71/72	1	0.8
	Heterozygous CD41/42	1	0.8
	Heterozygous CD41/42 and heterozygous -28	1	0.8
Hemoglobin disease E (2 cases)	Heterozygous CD26	2	1.6
Combined (11 cases, 8.9%)	Homozygous SEA and heterozygous CD26	1	0.8
	Heterozygous SEA and heterozygous CD26, heterozygous CD71/72	1	0.8
	Heterozygous SEA and heterozygous CD26, heterozygous CD41/42	1	0.8
	Heterozygous CD26, heterozygous CD41/42	1	0.8

	Heterozygous CD26, heterozygous CD17	2	1.6
	Heterozygous SEA and heterozygous CD26	1	0.8
	Heterozygous SEA and heterozygous CD41/42	1	0.8
	Heterozygous SEA and heterozygous CD17	2	1.6
	Heterozygous CD41/42 and IVS-I	1	0.8
Normal		26	21.1
	Total	123	100

Of the 123 amniocentesis cases, there were 75 pregnancies with the α -thalassemia gene mutation, the most were SEA mutated homozygous with 35 cases and the SEA mutant had 34 cases. There are 26 pregnancies without the thalassemia gene mutation.

3.2.2. Clinical classification of the disease when amniocentesis is performed

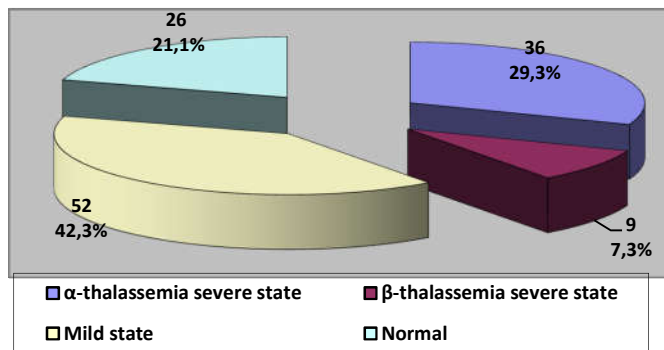


Figure 3.8: Genetic detection rate of fetus when amniocentesis

The total number of pregnancies with genotype of α -thalassemia major was 36 cases - accounting for 29.3%; The total number of thai-thalassemia genotype pregnant women was 9 cases - accounting for 7.3% of the total. There are 26 cases of fetus without disease gene, accounting for 21.1%.

3.2.5. Relationship between MCV result and α -thalassemia gene mutation.

Table 3.16: Relationship between MCV result and α -thalassemia gene mutation

Gene mutation \ MCV (fL)	< 65	65-74,9	75-79,9	80-85	Total
Heterozygous SEA	26 (27.2%)	62 (64.6%)	2 (2.1%)	0	90 (93.9%)
Heterozygous THAI	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Heterozygous SEA and heterozygous α 3.7	1 (1%)	2 (2.1%)	0	0	3 (3.1%)
Heterozygous SEA and Cs	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Heterozygous α 3.7	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Total	27 (28.2%)	65 (67.7%)	3 (3.1%)	1 (1%)	96 (100%)

Pregnant women with the α -thalassemia gene mutation had a predominant MCV index of less than 75 mL, only 1 pregnant woman had an MCV index in the normal human reference threshold of 81.1 mL.

3.2.6. Relationship between MCV result and β -thalassemia gene mutation.

Table 3.18: Relationship between MCV result and β -thalassemia gene mutation

Gene mutation \ MCV (fL)	< 65	65-74,9	75-80	Total
Heterozygous CD17	5 (26.4%)	2 (10.5%)	0	7 (36.8%)
Heterozygous CD41/42	2 (10.5%)	1 (5.3%)	0	3 (15.8%)
Heterozygous CD71/72	1 (5.3%)	0	0	1 (5.3%)
Heterozygous IVS1-1	1 (5.3%)	0	0	1 (5.3%)
Heterozygous CD26	0	2 (10.5%)	3 (15.8%)	5 (26.4%)
Homozygous CD26	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	2 (10.5%)
Total	10 (52.6%)	5 (26.3%)	4 (21.1%)	19 (100%)

52.6% of pregnant women with a mutation on the th-thalassemia gene had an MCV index of less than 65 fL, in no case was an MCH of 75fL or higher. 4 cases of MCV from 75fL to less than 80fL were 4 cases of pregnant women with HbE disease (CD26 mutation in HbB gene).

3.2.7. Relationship between fetal gene mutation and fetal ultrasound result.

Table 3.22: Relationship between fetal genotype and fetal ultrasound

Gene mutation Pregnancy ultrasound	Normal	α -thalassemia	β -thalassemia	Combi ned, HbE	Total
Normal	23 (18.7%)	53 (43.1%)	9 (7.3%)	13 (10.6%)	98 (79.7%)
Hydrops Fetalis	0	14 (11.4%)	0	0	14 (11.4%)
Other	3 (2.4%)	8 (6.5%)	0	0	11 (8.9%)
Total	26 (21.1%)	75 (61%)	9 (7.3%)	13 (10.6%)	123 (100%)
p	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	

In 14 cases of Hydrops Fetalis, amniocentesis results in all 14 pregnancies with homozygous mutations for SEA.

3.2.20. History of obstetrics.

Table 3.23: Prenatal obstetric characteristics in the amniocentesis group

History of obstetrics	Quantity	Ratio %
The child with the disease gene	19	15,4
Hydrops Fetalis	64	52
Other	40	32.6
Total	123	100

Out of 123 amniocentesis cases, 19 cases accounted for 15.4% had children diagnosed with the gene thalassemia, 64 cases accounted for 52% had a history of edema..

3.2.7. Relationship between fetal gene mutation outcome and edema history.

Table 3.25: Relationship between fetal genotype and obstetrical history

Gene mutation History	Once Hydrops Fetalis		Twice Hydrops Fetalis		Total	
	N	%	N	%	N	%
Homozygous SEA	15	23.4	10	15.6	25	39.1
Heterozygous SEA	20	31.3	5	7.8	25	39.1
Normal	8	12.5	4	6.3	12	18.7
Other	2	3.1	0	0	2	3.1
Total	45	70.3	19	29.7	64	100
p	< 0.05		< 0.05			

There were 19 cases with a history of 2 edema when amniotic fluid tested for fetal gene mutations, 10 cases were continued to have a third edema due to pregnancy with homozygous genotype of mutated SEA.

There were 45 cases of a single edema, but this time 15 pregnancies continued to have edema.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Discussing the hematological indicators of pregnant women participating in thalassemia screening at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

4.1.1. Thalassemia screening rate with the positive result.

Based on the Chart 3.1, out of all 9516 study subjects screened by the total peripheral blood cell assay, there were 1237 positive screening results, meaning that pregnant women showed pink small blood cells (MCV <80f/l) or weak red blood cells (MCH <28pg). These cases are advised screening for her husband by total peripheral blood cell analysis. If the screening is negative, there is no expression of small red blood cells (MCV <80f/l) or weak red blood cells (MCH <28pg), the screening is stopped because the husband is less likely to carry the thalassemia gene. Based on the inherited mechanism of thalassemia, the recessive

gene is inherited on the normal chromosome, where only one of the parents carrying the disease gene may pass the heterozygous gene to the offspring. There is no risk of severe thalassemia. In cases where the husband exhibits small red blood cells (MCV <80fL) or weak red blood cells (MCH <28pg), it is necessary to diagnose the couple with thalassemia gene and how the genotype separates them. genetic risk for children. To make a genotype diagnosis for a couple, they must have a molecular genetic test to look for the thalassemia gene mutation.

4.1.2. Red blood cell characteristics in pregnant women.

Analysis of mean red blood cell volume (MCV) through Figure 3.3 shows that 95% of the study subjects had an MCV index of 90.3 ± 3.6 fL, this value is in the reference range. of ordinary people. The positive screening group (erythrocytes small or weak), 95% of these women had an MCV of 78.0 ± 7.3 fL - less than the reference value of the normal person (normally only MCV numbers from 80 to 100fL). In pregnant women with thalassemia gene, the MCV index is even smaller, 95% of these women have an MCV index of 66.9 ± 4.8 fL, smaller than the reference value in ordinary people.

Table 3.16 shows an association between the MCV result and the α -thalassemia gene mutation. Among 96 women with the α -thalassemia mutation, 67.7% of women had an MCV index of 65 to less than 75fL; the rate with an MCV index below 65fL is 28.2%; 1% of pregnant women had an MCV of 80 to 85fL.

Ngo Diem Ngoc studied clinical features, genotypes of HbH disease and prenatal diagnosis of alpha thalassemia, resulting in 25.7% of the pregnant women carrying the α^0 -thalassemia gene had 25.7% pregnant women with MCV index <65fL; 72.6% of pregnant women with the MCV index from 65 to less than 80fL and 1.71% of pregnant women with the MCV index ≥ 80 fL . This result is similar to our research results.

Table 3.18 shows that when there are 19 pregnant women with the β -thalassemia gene mutation, all women have an MCV index of less than 80 mL.

Nguyen Thi Anh's research on the status of beta thalassemia gene in 260 ethnic minority women of childbearing age (from 15 to 49 years old) in Cho Moi district, Bac Can province in 2017 concluded 100% of women if they carry the beta thalassemia gene, the MCV is <80fL. This result is similar to ours.

Studies around the world and in Vietnam also concluded that the combination of MCV and MCH in thalassemia screening is necessary. Therefore, in this study, we applied a positive screening index that a combination of MCV standard <80fL or MCH <28pg will increase the positive screening rate, thus reducing the rate of missing gene carriers. be involved in thalassemia diagnosis. Subjects 1237 pregnant women with small or weak red

blood cells (accounting for 13.9% of the total study subjects) according to Figure 3.1 should continue to be tested to diagnose thalassemia for fetus. However, in order to reduce the widely indicated tests due to high false positive rates, we are based on a woman's personal history, family history of thalassemia and obstetric history of pregnant women in relation to thalassemia (such as having an infected child or carrying thalassemia gene, history of edema) to advise pregnant women and their families to continue conducting diagnostic tests for thalassemia for parents and fetuses.

4.2. Analyzing the prenatal diagnosis results of the gene for thalassemia

4.2.1. Results of fetal genetic mutation.

When amniocentesis was performed for genetic testing to detect thalassemia gene in 123 cases, the obtained result (chart 3.7) was the highest rate of α -thalassemia gene, accounting for 61% (75 cases). The β -thalassemia gene accounted for 7.3% (there were 9 cases), pregnant women combined with genotypes accounted for 8.9% (there were 11 cases), hemoglobin E had 2 cases (1.6%) and 26 pregnant cases did not carry thalassemia gene (corresponding to 21.1%). Research by Nguyen Khac Han Hoan and colleagues to screen and prenatal diagnosis of thalassemia gene mutation at Tu Du Hospital has detected 65.8% of fetus with α -thalassemia mutation, similar to the results of the study. Our rescue.

According to Figure 3.8, the total number of pregnancies carrying the genotype of α -thalassemia major can cause pregnancy termination is 36 cases - accounting for 29.3%; The total number of β -thalassemia genotypes carrying a severe genotype - if the infant lived, the child needed treatment for blood transfusion and lifelong chelation - was 9 cases - accounting for 7.3%. There are 26 cases of fetus not carrying disease gene - continue to keep the fetus and should store umbilical cord blood at birth, accounting for 21.1%. The pregnancy detection rate for thalassemia genotype was 21.4% in the study of Nguyen Khac Han Hoan et al to screen and diagnose prenatal blood thalassemia mutation at Tu Du Hospital, lower in the study. Our pregnancy was 29.3% with a heavy α -thalassemia genotype and 7.3% with a heavy β -thalassemia major genotype.

4.2.2. Results of pregnancy ultrasound and history of Hydrops Fetalis.

The study of fetal ultrasound results in Table 3.22 showed that there were 14 cases of Hydrops Fetalis diagnosed ultrasonography, the amniocentesis of these fetuses was homozygous for mutations of SEA gene. An Hydrops Fetalis diagnostic ultrasound forces doctors to look for the cause of the disease and homozygous α -thalassemia is one of the causes.

According to Table 3.23, the obstetric history of 123 pregnant women had amniocentesis to diagnose mutant thalassemia gene for the fetus, 19 people

(corresponding to 15.4%) had children who were diagnosed with thalassemia gene. Certainly these people should be given a prenatal diagnosis for each pregnancy to diagnose whether the fetus is carrying the thalassemia gene and how the genotype for genetic counseling. Pregnant women should be counseled for early amniocentesis from 16 weeks of pregnancy. If the fetus has the Hydrops Fetalis Hb Bart's genotype, advising pregnant women to stop pregnancy early without pre-eclampsia or edema will help reduce obstetric complications such as eclampsia and postpartum haemorrhage. If the fetus carries the genotype of β -thalassemia major, carefully consult about the future of the child to be treated for life-long treatment with blood transfusion and chelation, the quality of life is reduced so that the family and pregnant woman can decide to continue contraception or pregnancy termination. If the fetus does not carry the disease gene, it is advisable for the pregnant woman and her family to store umbilical cord blood right at birth to be able to separate stem cells for treatment for him/her or a relative in the family when indicated.

Also according to Table 3.23, among 123 cases of amniocentesis for fetal mutation, up to 52% (64 cases) had a history of Hydrops Fetalis. According to Table 3.25, among these women with a history of Hydrops Fetalis, 45 women with a history of edema once, this time 15 cases continued with Hydrops Fetalis due to a homozygous pregnancy with mutated SEA gene, 19 pregnant women with a history of 2 10 Hydrops Fetalis, the third time Hydrops Fetalis.

According to Table 3.25, among these women with a history of edema, 45 women with a history of edema once, this time 15 cases continued with Hydrops Fetalis due to a homozygous pregnancy with mutated SEA gene, 19 pregnant women with a history of 2 10 Hydrops Fetalis, the third time Hydrops Fetalis.

Edema is a high-risk pregnancy situation for both the mother and the fetus. Edema Hb Bart's because the fetus receives all four α globin genes mutated from both parents has so far no effective treatment solution, outcome. still a stillborn fetus or die soon after delivery. The only solution so far for prophylaxis is the in vitro fertilization couple and genetic biopsy to eliminate Hb Bart's homozygous's0 before transferring the embryo into the mother's womb. However, the process from in vitro fertilization, diagnostic embryo biopsy, transfer of embryos to the uterus, to conception and the birth of a healthy baby is a very expensive and time-consuming process. space.

Ultrasound for edema diagnosis and history of edema are still one of the common reasons leading patients to prenatal screening and diagnosis at National Hospital of Obstetrics and Gynecology. Facing these cases, the task of obstetricians is to find a way to diagnose edema. If the cause of Hydrops Fetalis is due to mutation of the gene for all 4 HBA genes, counseling for pregnant

women and their families to stop early pregnancy to avoid severe motherhood is pre-eclampsia, eclampsia.

4.3. Discussing the procedure for screening and prenatal diagnosis of thalassemia in pregnant women.

Thalassemia is a global health problem. Management of thalassemiabetics includes prophylaxis to prevent new cases from being born and to treat existing patients. However, the treatment and management of seriously ill people has been requiring a lot of resources from the sick and social families. Prophylaxis to not produce new cases has two methods. One is to control disease carriers in the community and to pre-marriage counseling. Gene control in the community is hard to do. Pre-marital counseling also does not prevent people from getting married, but only for high-risk couples who are knowledgeable about thalassemia and need qualified health facilities for prenatal diagnosis before pregnancy. The second is prenatal screening and diagnosis to prevent the birth of new cases. Many countries with high prevalence of thalassemia, such as Italy, Greece, Thailand, and Hong Kong, have implemented successful disease prevention programs through prenatal screening and diagnosis.

Screening and Prenatal Diagnosis of thalassemia is the only effective solution to prevent the birth of children with serious thalassemia including Bart's hemoglobin pregnancy disease and thalassemia major. By implementing the routine screening and prenatal diagnosis system for thalassemia in pregnant women, it will help to identify families at high risk of having children with thalassemia gene, and more importantly, Prenatal diagnosis helps diagnose fetuses with severe α -thalassemia (Hb Bart's pregnancy disease) for early termination of pregnancy; diagnose thai-thalassemia major fetuses to advise families or stop early pregnancy or take children for treatment early in the first year of life.

The World Association of Thalassemia recommends using MCV threshold $<80\text{fL}$, MCH $<27\text{pg}$ in screening for carriers of thalassemia gene .

In Vietnam, the Ministry of Health has issued guidelines for thalassemia screening procedures based on an average MCV erythrocyte volume index $<80\text{fL}$.

In Vietnam, prenatal screening and diagnostics are conducted in specialized obstetric hospitals. After screening the couples at high risk of having children with thalassemia, pregnant women and their families will be referred to the Center for Prenatal Diagnosis for genetic experts to advise on genetic mutation tests. need to do for a diagnosis.

Proposing the process of screening and prenatal diagnosis of thalassemia.

With this study and refer to the thalassemia screening and prenatal diagnosis procedures in some successful thalassemia prevention countries, we

recommend a thalassemia screening and prenatal diagnosis process as follows:

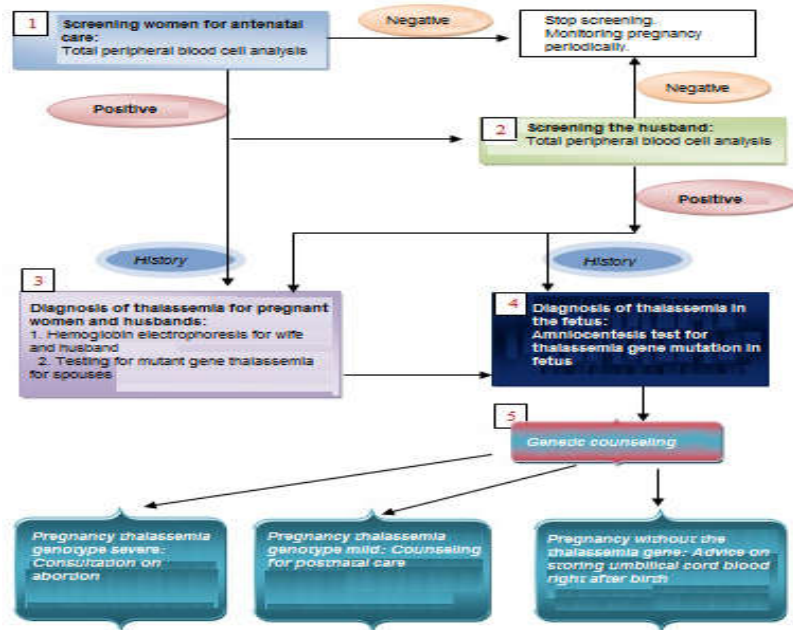


Diagram 4.4: Process of screening and prenatal diagnosis of thalassemia.

Step 1: Screening the women for prenatal check-ups with a peripheral blood cell analysis, right from the first prenatal check-up.

- **Negative** screening: identify results as negative when mean red blood cell volume (MCV) and red blood cell mean hemoglobin (MCH) are within normal limits.

- **Positive** screening: identify results as positive when average red blood cell volume decreases (MCV <80fl) and/or erythrocyte mean hemoglobin decreases (MCH <28pg).

- Women with negative screening results stop screening and continue to monitor their pregnancy periodically.

- Women who have a positive screening result move to step 2.

- Pregnant women with positive screening results with a history of themselves and their families related to thalassemia such as themselves, their husbands, children with a thalassemia gene mutation or a history of pregnancy are transferred to step 3.

Step 2: Screening for the husband by using a peripheral blood cell analysis when the screening result is positive.

- If the screening result for your husband is negative, stop screening and continue monitoring the pregnancy periodically.

- If the screening result for the husband is positive, skip to step 3.

- If a husband or wife has a positive screening result and has a family history of thalassemia, such as herself, her husband, or a child with a thalassemia gene mutation or a history of pregnancy, she can transfer step 4 without going through step 3. In fact, there are couples who have a history of pregnancy, have children diagnosed with the gene for thalassemia, the couple have no clinical symptoms, the appointment of diagnostic tests thalassemia for the fetus without the step of diagnosis for the couple is a practical need and avoids wasting, helping to accurately diagnose the result of genetic mutation of the fetus for a genetic counseling solution.

Step 3: Diagnose thalassemia for pregnant women and husband when the screening result of the couple is positive.

- Counseling on testing hemoglobin electrophoresis for couple to guide gene mutation test. If the results of HbA1 electrophoresis decreased, HbA2 increased, HbE, the orientation for finding the mutation of the β -thalassemia gene, however, it is sometimes possible to have a combination of the α -thalassemia gene. If the electrophoresis results are within the normal range or if HbH, HbCs, etc. are present, then the orientation for the α -thalassemia gene is detected.

- Determining the diagnosis by testing for mutations of the thalassemia gene for the couple.

Step 4: Antenatal diagnosis for fetus.

This is the ultimate goal to be achieved to diagnose whether the fetus carries the disease gene and whether the genotype will cause phenotypic manifestations of thalassemia major or not. Thalassemia gene for pregnancy is the most common method.

Step 5: Genetic counseling.

Depending on the result of the genetic mutation of the fetus to give genetic advice. If the genotype pregnancy will manifest a phenotypic form of thalassemia major, early pregnancy termination counseling. If the fetus is genotype will manifest a phenotypic form of mild thalassemia disease, pregnancy counseling, examination and treatment for the offspring in Hematology, prenatal diagnosis later in pregnancy. If the pregnancy does not carry the thalassemia gene, the umbilical cord blood storage will be consulted immediately after birth so that stem cell transplantation can be used for family members with severe illness.

CONCLUSIONS

After studying the thalassemia screening in pregnant women who came for medical examination and treatment at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology, we have drawn some conclusions as follows:

1. Describing some hematological indicators of women participating in thalassemia screening at National Hospital of Obstetrics and Gynecology

- 1.1. Among 9516 women who were screened for thalassemia, the positive screening rate was 13% (the specific number was 1237/9516).
- 1.2. The incidence of anemia (with HGB index $<110\text{g/l}$) of pregnant women was 11.8%
- 1.3. The rate of small red blood cells (with MCV index $<80\text{fL}$) of pregnant women was 6.2%.
- 1.4. The incidence of asthenic erythrocytes (with MCH index $<28\text{pg}$) of pregnant women is 12.8%.

Pregnant women with small erythrocytes with an average MCV erythrocyte index number less than 80fL or asthenic erythrocytes with an average MCH erythrocyte hemoglobin index less than 28pg should be consulted for diagnostic tests. thalassemia for the couple and prenatal diagnosis for pregnancy if the couple carry the disease gene for a genetic risk of having a baby with thalassemia major.

2. Results of prenatal diagnosis of thalassemia.

2.1. The pregnancy rate of the thalassemia gene.

- 61% of pregnant women had the α -thalassemia gene mutation;*
- 7.3% of pregnant women carry the β -thalassemia gene mutation;*

2.2. Tỷ lệ mắc bệnh của thai:

- 29.3% of pregnant women had severe α -thalassemia disease;*
- 7.3% of fetuses had β -thalassemia major;*
- 42.3% of pregnancies carry a thalassemia minor gene;*
- 21.1% of pregnancies were not infected.*

2.3. Ultrasound: there are 14 cases of ultrasound to diagnose pregnancy, and all 14 pregnancies with homozygous mutations of the SEA gene, need to stop pregnancy early.

2.4. Obstetric history: There are 64 cases of pregnancy with 25 cases (39.1%) repeat pregnancy at this pregnancy.

Prenatal diagnosis of thalassemia gives accurate results about the genotype of the fetus, giving doctors advice about the disease and obstetric solutions for pregnant women and families. Pregnancy sounds should be diagnosed before the α -thalassemia pathogenesis.

RECOMMENDATIONS

It is advisable to develop a process of screening and prenatal diagnosis of thalassemia in pregnant women according to diagram 4.4.