

của bệnh Crohn trẻ em là đau bụng, đại tiện phân máu, mót rặn, tổn thương hậu môn. Các triệu chứng ngoài đường tiêu hoá phổ biến là giảm cân, mệt mỏi, chán ăn, sốt. Phần lớn bệnh nhân tăng calprotectin phân. Các xét nghiệm khác không đặc hiệu với bệnh. Hình ảnh nội soi và mô bệnh học đặc hiệu với bệnh có tỷ lệ không cao. Cần kết hợp cả lâm sàng và cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Levine A, Koletzko S, Turner D, et al.** ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806. doi:10.1097/MPG.0000000000000239
2. **Oliveira SB, Monteiro IM.** Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ.* Published online May 31, 2017;j2083. doi:10.1136/bmj.j2083
3. **Kim HJ, Oh SH, Kim DY, et al.** Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Paediatric Crohn's Disease: A Single-Centre

- Experience. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):157-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw146
4. **Ong C, Aw MM, Liwanag MJ, Quak SH, Phua KB.** Rapid rise in the incidence and clinical characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in a South-East Asian cohort in Singapore, 1994-2015: Rising incidence of pediatric IBD. *J Dig Dis.* 2018;19(7):395-403. doi:10.1111/1751-2980.12641
 5. **Nguyễn Thị Ngọc Hồng, Nguyễn Thị Việt Hà.** Đặc điểm lâm sàng và tổn thương trên nội soi của trẻ bị bệnh ruột viêm tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học.* 2020;128(4):58-68.
 6. **Jin HY, Lim JS, Lee Y, et al.** Growth, puberty, and bone health in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):35. doi:10.1186/s12887-021-02496-4
 7. **Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al.** Laboratory Values for Children With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics.* 2007;119(6):1113-1119. doi:10.1542/peds.2006-1865
 8. **de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al.** Disease Phenotype at Diagnosis in Pediatric Crohn's Disease: 5-year Analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):378-385. doi:10.1002/ibd.23008.

KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN Ở THAI KỲ CÓ ĐỘ MỜ DA GÁY DÀY TẠI BỆNH VIỆN TỬ DŨ

Hoàng Tiểu Ngọc¹, Võ Minh Tuấn², Đỗ Thị Mỹ Khanh³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Những thai kỳ có độ mờ da gáy (NT) dày trước đây chủ yếu được khảo sát nguy cơ lệch bội. Y học chứng cứ gần đây chỉ ra dù có số lượng NST bình thường, thai kỳ NT dày vẫn có tỉ lệ bất thường di truyền. Xét nghiệm Microarray giúp tìm thêm các bất thường vi mất lặp đoạn (CNV), cung cấp thông tin hữu ích cho công tác tư vấn tiền sản. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ vi mất lặp đoạn ở thai kỳ NT dày ≥ 3 mm và số lượng NST bình thường. **Phương pháp:** Hồi cứu 491 trường hợp NT ≥ 3 mm, được thực hiện thủ thuật chẩn đoán xâm lấn, làm xét nghiệm CMA hoặc CNV-seq tại Bệnh viện Từ Dũ từ 8/2020 đến 1/2022. **Kết quả:** Lệch bội chiếm 19,1%. Tỉ lệ CNV gây bệnh trong nhóm 397 ca NST nguyên bội là 9,1% [KTC95%: 6,2-11,9], tỉ lệ CNV chưa rõ chức năng là 6,3% [KTC95%: 3,9-8,7]. Trong đó, tỉ lệ pCNV không phát hiện được dưới kính hiển vi chung, ở nhóm NT dày đơn thuần và nhóm có kèm theo bất thường trên siêu âm NT lần lượt là 6,0%, 5,6% và 9,5%. pCNV hay gặp nhất là vi

lặp đoạn 22q11 và vi mất đoạn 16p11.2-p12.2. Tuổi mẹ và độ dày NT không làm tăng nguy cơ thai mang pCNV. **Kết luận:** CMA có thể tìm thêm 9,1% pCNV ở thai kỳ NT dày và số lượng NST bình thường, giúp cho công tác tư vấn tiền sản hiệu quả và kịp thời hơn.

Từ khóa: Độ mờ da gáy dày, vi mất lặp đoạn, Microarray.

SUMMARY

INVESTIGATE CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN FETUSES WITH INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY AT TU DU HOSPITAL

Background: In the past, fetuses with increased nuchal translucency (NT) were mainly tested for aneuploidy. Recently, evidence based medicine has shown that incidence of other genomic abnormalities in euploidy fetus. Microarray can detect incremental yield of copy number variants (CNV). This information may be useful in prenatal counseling. **Objective:** To determine the incidence of microdeletions, microduplications in euploidy fetus with increased NT ≥ 3 mm. **Methods:** This was a retrospective study of 491 fetus with NT ≥ 3 mm, who underwent invasive procedures, CMA or CNV-seq testing at Tu Du hospital between August 2020 and January 2022. **Results:** Incidence of aneuploidy was 19,1%. Among 397 euploidy fetus, we detected 9,1% [95%CI: 6,2-11,9] pathogenic CNV (pCNV), 6,3% [95%CI: 3,9-8,7] VUS. The incidence submicroscopic pCNV in general,

¹Đại học Y dược Tp. Hồ Chí Minh

²Đại học Y dược Tp. Hồ Chí Minh

³Bệnh viện Từ Dũ

Chịu trách nhiệm chính: Võ Minh Tuấn

Email: vominh tuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.8.2022

Ngày phản biên khoa học: 29.9.2022

Ngày duyệt bài: 12.10.2022

isolated NT and when other malformations at NT-scan group were 6,0%, 5,6% and 9,5% respectively. The most common pCNV in our study were 22q11 duplication and 16p11.2-p12.2 microdeletion. Maternal age and NT were not associated with high risk pCNV.

Conclusions: CMA can detect 9,1% pCNV incremental yield in euploidy fetus in order to assist more accurate prenatal counseling.

Key words: Increased nuchal translucency, Copy number of variants (CNV), Microarray.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Độ mờ da gáy (Nuchal translucency - NT) là khoảng chứa dịch phía sau gáy thai nhi. NT dày được định nghĩa khi ≥ 3 mm hoặc trên bách phân vị 99th tương ứng với chiều dài đầu mông (CRL)¹. NT dày trở thành khảo sát thường quy ở TCN I do liên quan với nguy cơ lệch bội và bất thường cấu trúc hình thái, nhất là bất thường cấu trúc tim²⁻⁴.

Tuy nhiên, dù số lượng NST bình thường, những trường hợp NT dày vẫn có kết cục xấu. NT từ 3,5-4,0 mm có 70% thai kỳ sinh ra bình thường, ở ngưỡng 5,5-6,4 mm, tỉ lệ này chỉ còn khoảng 30%⁵. Các thai kỳ này có thể xuất hiện bất thường biểu hiện trên siêu âm khi tuổi thai đã lớn, hoặc thậm chí sau sanh mới phát hiện được, công tác tư vấn tiền sản và đưa ra quyết định của gia đình ở những thai kỳ này có thể chậm trễ. Do đó, cần những xét nghiệm có khả năng phát hiện các bất thường di truyền mức độ cao hơn, giúp không bỏ sót bất thường di truyền.

Gần đây, nhờ sự phát triển của các xét nghiệm di truyền, còn cho thấy bất thường di truyền ở những thai NT dày không chỉ do lệch bội (thêm hoặc mất toàn bộ một NST) mà còn có thể do vi mất đoạn, vi lặp đoạn hay còn gọi là biến dị số lượng bản sao (Copy number variants - CNV) (thêm hoặc mất một phần nhỏ của NST), gây ra những kết cục xấu cho thai kỳ. Các xét nghiệm như Chromosomal microarray analysis (CMA) hay Next generation sequencing (NGS) tìm thấy liên quan giữa NT dày và những bất thường NST không cân bằng dưới mức hiển vi, không thể phát hiện được bằng xét nghiệm karyotype truyền thống^{6,7}. Ở thai kỳ có kết quả karyotype bình thường, CMA có thể phát hiện thêm 5% bất thường CNV gây bệnh (pCNV), trong đó tỉ lệ bất thường tìm thấy ở nhóm NT dày đơn thuần và nhóm NT dày kết hợp với những bất thường cấu trúc hình thái khác lần lượt là 4% và 7%. Bất thường được tìm thấy nhiều nhất là vi mất đoạn trên NST 22 (22q11.2) liên quan đến hội chứng DiGeorge⁶.

Tại Việt Nam, có nhiều nghiên cứu về NT dày nhưng chưa có nghiên cứu về bất thường CNV.

Hiện nay, tại khoa Chăm sóc trước sinh Bệnh viện Từ Dũ, có số lượng thai phụ đến làm chẩn đoán xâm lấn do NT dày nhiều và đã sử dụng xét nghiệm CMA trong công tác chẩn đoán. Do đó, với mong muốn góp phần cung cấp các dữ kiện giúp ích cho công tác tư vấn tiền sản của bác sĩ và việc đưa ra quyết định của gia đình ở các trường hợp này được tốt hơn, chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Khảo sát bất thường di truyền ở thai kỳ có độ mờ da gáy dày tại Bệnh viện Từ Dũ", với câu hỏi nghiên cứu: Tỉ lệ vi mất đoạn, vi lặp đoạn là bao nhiêu ở thai kỳ có độ mờ da gáy dày và số lượng NST bình thường?

Mục tiêu: xác định tỉ lệ vi mất đoạn, vi lặp đoạn ở thai kỳ có độ mờ da gáy dày và số lượng NST bình thường. Phân tích các yếu tố liên quan với bất thường vi mất lặp đoạn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca hồi cứu.

Tiêu chuẩn nhận vào: Các trường hợp NT ≥ 3 mm từ 11-13 tuần 6 ngày, được thực hiện thủ thuật chẩn đoán xâm lấn tại khoa Chăm sóc trước sinh Bệnh viện Từ Dũ và làm xét nghiệm CMA hoặc CNV-seq từ tháng 8/2020 đến 1/2022.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đa thai. Làm chẩn đoán xâm lấn ở trung tâm khác.

Cỡ mẫu: được tính theo công thức

$$N = \frac{Z^2 \cdot P(1 - P)}{d^2}$$

P: tỉ lệ vi mất lặp đoạn trong nhóm NT dày có số lượng NST bình thường. Theo kết quả của tác giả M Grade và cộng sự là 0.05⁶.

d: $d = p/2 = 0.025$

Từ đó tính được cỡ mẫu (N) tối thiểu cho nhóm NT dày và số lượng NST bình thường là 292 trường hợp.

Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu toàn bộ các trường hợp NT dày ≥ 3 mm, được thực hiện thủ thuật xâm lấn và chỉ định xét nghiệm di truyền tại Bệnh viện Từ Dũ từ tháng 1/2022 trở về trước đến khi có tối thiểu 292 ca có số lượng NST bình thường thoả tiêu chuẩn chọn mẫu.

Nghiên cứu dẫn đường (Pilot study). Chọn 5 trường hợp được làm thủ thuật xâm lấn vào tháng 12/2021 thoả tiêu chuẩn nhận mẫu để làm nghiên cứu dẫn đường, nhằm chỉnh sửa bảng thu thập số liệu phù hợp, thử nghiệm quy trình tra cứu thông tin trên phần mềm tại khoa. Các trường hợp này được dùng vào mẫu nghiên cứu.

Phương pháp tiến hành:

Bước 1. Sàng lọc đối tượng. Tra cứu trong sổ thủ thuật những ca được làm thủ thuật chẩn

đoán xâm lấn do NT dày ≥ 3 mm. Từ đó tìm được mã hồ sơ của bệnh nhân và kết quả di truyền.

Bước 2: Thu nhận đôi tượng. Từ mã hồ sơ tra trên phần mềm quản lý thông tin bệnh nhân những thông tin nghiên cứu. Chọn lọc những trường hợp thoả tiêu chuẩn chọn mẫu.

Bước 3. Thu thập số liệu

Bước 4. Tổng hợp, phân tích số liệu. Xử lí số liệu bằng phần mềm Stata 14.0. Ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

Bước 5. Hoàn tất luận văn

Các xét nghiệm được thực hiện trong nghiên cứu. CMA được thực hiện tại Khoa Di truyền y học Bệnh viện Từ Dũ bằng kit G5955A SurePrint G3 Human CGH ISCA v2 CMA Kit 8x60k với kích thước các đoạn dò oligonucleotide là 60mer, khoảng cách trung bình các đoạn dò là 30Kb.

CNV-seq tại Viện di truyền y học, sử dụng NEBNext kit (Hoa Kỳ) để phân cắt DNA. Sau đó, DNA được giải trình tự thế hệ mới trên hệ thống NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ). Kết quả giải trình tự được so sánh với bộ gen tham chiếu (hg19) (bộ gen tham chiếu được chia nhỏ thành các vùng có kích thước 100kb) để nhận dạng số lượng NST và CNV.

Các đoạn CNV tìm thấy được phân lớp theo hướng dẫn của American College of Medical Genetics (ACMG) 2020⁸. Kích thước CNV ≥ 5 Mb được coi là có thể phát hiện bằng xét nghiệm Karyotype.

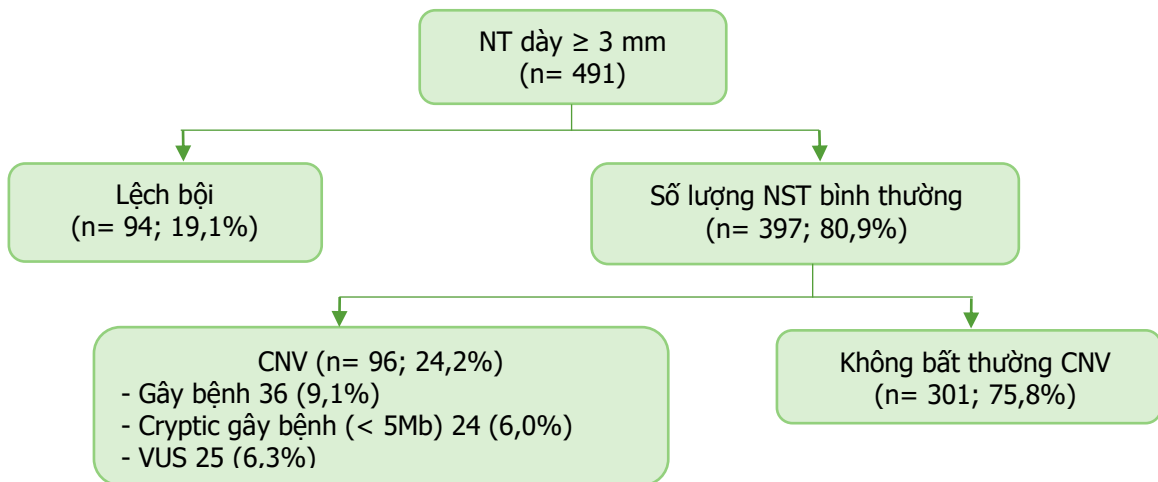
Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện sau khi được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Từ Dũ đồng ý cho phép thực hiện theo quyết định ngày 04 tháng 01 năm 2022, mã số 02/2022-HĐĐĐ-BVTD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 8/2020 đến tháng 1/2022, có 491 trường hợp thoả tiêu chuẩn nhận mẫu. Độ tuổi trung bình của mẹ là $31,2 \pm 5,5$ [18-50] tuổi. Các thai kỳ trong nghiên cứu có tuổi thai khi phát hiện NT dày trung bình lúc 12 tuần 3 ngày. Độ dày NT trung bình là $4,3 \pm 1,2$ [3-12,2]mm. (Bảng 1)

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu (N=491)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi mẹ:	<25	11
	25-34	62,1
	≥ 35	26,9
Nhóm NT:	3-3,4 mm	23,6
	3,5-4,4 mm	42,0
	4,5-5,4 mm	19,6
	5,5-6,4 mm	10,0
	$\geq 6,5$ mm	4,9
Bất thường khác trên siêu âm	Không	58,5
	Lúc siêu âm NT	7,9
	Lúc siêu âm hình thái sớm (14- <20 tuần)	20,8
	Lúc siêu âm chi tiết hình thái (20-24 tuần)	8,6
	Sau siêu âm hình thái	4,3
Phương pháp xâm lấn	Sinh thiết gai nhau	35,9
	Chọc ối	63,3
	Sinh thiết gai nhau sau đó chọc ối thêm	0,8
Loại xét nghiệm di truyền	CMA	68
	CNV-seq	32



Sơ đồ 1. Sơ đồ kết quả nghiên cứu

Bảng 2. Tỷ lệ vi mất lặp đoạn ở thai kỳ NT dày và số lượng nhiễm sắc thể bình thường

Đặc điểm	Nhóm NT dày đơn thuần (n= 376)(%)	Nhóm kèm bất thường ở SA NT (n=21)(%)	Chung (n=397)
Không bất thường	286 (76,1%)	15 (71,4%)	301 (75,8%)
pCNV	32 (8,5%)	4 (19%)	36 (9,1%)
Cryptic pCNV	22 (5,6%)	2 (9,5%)	24 (6,0%)
VUS	24 (6,4%)	1 (4,8%)	25 (6,3%)
Lành tính	34 (9,0%)	1 (4,8%)	35 (8,8%)

pCNV: CNV gây bệnh. Cryptic CNV: CNV < 5 Mb. VUS: CNV chưa rõ chức năng

Nhận xét: Trong 397 trường hợp NT dày và bộ NST nguyên bội, chúng tôi tìm thấy 9,1% [KTC95%: 6,2-11,9] pCNV, 6,3% VUS. Tỷ lệ Cryptic pCNV (<5 Mb) chung, ở nhóm NT dày đơn thuần và kèm bất thường trên siêu âm NT lần lượt là 6%, 5,6% và 9,5%.

Bảng 3. Danh sách vi mất lặp đoạn gây bệnh hay gặp

Band	Kích thước (Mb)
2p23.3del	0,55
2p25.3p22.2dup, 6p25.3p25.2del	37,2 và 2,9
2q13del	0,26
2q22.2q22.3del	2,05
2q22.3q24.1del, 12q21.1q21.31del	10,3 và 9,7
14q11.2q12dup	0,40

14q12dup	0,11
14q13.1q13.2dup	0,80
16p13.3del	0,42
16p11.2del	0,52
16p12.2del	0,57
16p12.3del	1,2
16q24.2q24.3del	2,2
16q24.3del	0,31
22q11.1q13.33dup	33,8
22q11.21dup	0,8
22q11.21dup	2,5

Nhận xét: Trong 36 trường hợp thai mang pCNV, có 6 trường hợp mang 2 đoạn CNV gây bệnh. Do đó tổng số đoạn pCNV tìm thấy trong nghiên cứu là 42. pCNV tìm thấy nhiều nhất là vi mất đoạn 22q11(22q11 duplication syndrome) và vi mất đoạn trên NST 16 (16p11.2-p12.2 microdeletion syndrome), mỗi loại có 3/42 trường hợp.

Bảng 4. Phân bố bất thường di truyền với độ dày da gáy và bất thường cấu trúc

	Không bất thường	Lệch bội	pCNV	VUS
Nhóm NT				
3-3,4 mm (n=116)(%)	82 (70,7)	22 (19,0)	5 (4,3)	7 (6,0)
3,5-4,4 mm (n=206)(%)	137 (66,5)	41 (19,9)	20 (9,7)	8 (3,9)
4,5-5,4 mm (n=96)(%)	70 (72,9)	17 (17,7)	6 (6,3)	3 (3,1)
5,5-6,4 mm (n=49)(%)	34 (69,4)	11 (22,5)	2 (4,1)	2 (4,1)
≥ 6,5 mm (n=24)(%)	13 (54,2)	3 (12,5)	3 (12,5)	5 (20,8)
Bất thường cấu trúc hình thái kèm theo				
Không (n=287)(%)	221 (77,0)	40 (13,9)	12 (4,2)	14 (4,9)
Có (n=204)(%)	115 (56,4)	54 (26,5)	24(11,7)	11(5,4)

Nhận xét: NT càng dày, tỷ lệ bất thường tìm thấy trên CMA càng tăng, tuy nhiên trong từng loại bất thường thì không có sự liên quan. Nhóm NT 5,5-6,4 mm có tỷ lệ lệch bội cao nhất. Trong khi nhóm NT ≥ 6,5 mm có tỷ lệ pCNV và VUS cao hơn các nhóm còn lại.

Nhóm NT dày kèm bất thường cấu trúc hình thái có tỷ lệ bất thường CMA cao hơn nhóm NT dày đơn thuần. NT dày đơn thuần có 4,2% pCNV, trong khi NT dày kèm bất thường có tỷ lệ pCNV là 11,7%. Kết quả CMA bình thường vẫn có ít nhất 34,2% (115/336) ca bất thường cấu trúc trên siêu âm.

Phân tích mối liên quan với vi mất lặp đoạn gây bệnh

Để thực hiện mục tiêu 2 của nghiên cứu là phân tích các yếu tố liên quan với pCNV, bước thứ nhất, chúng tôi thực hiện phân tích đơn biến cho 15 cặp biến số. Bước thứ hai, chúng tôi chọn 5 cặp phân tích đơn biến có P < 0,2 và phân tích đa biến nhằm kiểm soát yếu tố gây nhiễu.

Khi phân tích đơn biến mối liên quan giữa nhóm NT 3-3,4 mm và NT ≥ 4,5 mm với nguy cơ pCNV cho thấy không có sự liên quan (p=0,609) nên không được đưa vào phân tích đa biến.

Vì các trường hợp VUS chưa rõ chức năng, còn CNV lành tính được xem như bình thường trong quần thể, chúng tôi xếp nhóm CNV lành tính vào nhóm chưa bất thường và không đưa các trường hợp VUS vào để phân tích mối liên quan.

Bảng 5. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan pCNV

Đặc điểm	pCNV (n=36)(%)	Chưa bất thường (n=336)(%)	OR (KTC 95%)	OR* (KTC 95%)	P*
Nhóm tuổi mẹ					
<25	7 (17,5)	37 (11,0)	1		
25-34	28 (70,0)	218 (64,9)	0,7 (0,3-1,8)	0,8 (0,3-2,2)	0,707
≥ 35	5 (12,5)	81 (24,1)	0,4 (0,1-1,3)	0,6 (0,2-2,2)	0,424
Xuất hiện bất thường thêm trên siêu âm					
Không	12 (33,3)	221 (65,8)	1		
Có	24 (66,7)	16 (4,8)	3,8 (1,9-7,9)	2,5 (0,9-7,0)	0,088
Bất thường cấu trúc hệ thần kinh					
Không	32 (88,9)	325 (96,7)	1		
Có	4 (11,1)	11 (3,3)	3,7 (1,1-12,3)	1,8 (0,5-6,4)	0,377
Bất thường dịch cơ thể					
Không	24 (66,7)	278 (82,7)	1		
Có	12 (33,3)	58 (17,3)	2,4 (1,1-5,1)	1,2 (0,5-2,9)	0,733
Soft markers					
Không	24 (66,7)	296 (88,1)	1		
Có	12 (33,3)	40 (11,9)	3,7 (1,2-7,9)	1,9 (0,8-4,9)	0,166

OR: hồi quy đơn biến. OR*: hồi quy đa biến. P*: giá trị P của hồi quy đa biến

Chưa bất thường: kết quả CMA bình thường và CNV lạnh tính. Bất thường dịch cơ thể: nang bạch huyết vùng cổ, nếp gấp dày, tràn dịch các khoang cơ thể

Nhận xét: Khi đưa vào phân tích đa biến không tìm thấy yếu tố liên quan với nguy cơ thai mang CNV gây bệnh.

Bảng 7. Xử trí sau khi có kết quả di truyền

	Tự lưu	Chấm dứt thai kỳ	Theo dõi tiếp
Lệch bội (n=94)(%)	1 (1,1)	77 (81,9)	16 (17,2)
Lệch bội NST thường (n=81) (%)	1(1,2)	78 (96,3)	2 (2,5)
Lệch bội NST giới tính (n=13)(%)	0	1 (7,7)	12 (92,3)
CNV gây bệnh (n=36)(%)	0	11 (30,6)	25 (69,4)
VUS (n=25)(%)	0	3 (12)	22 (88)
Chưa bất thường (n=336)(%)	4 (1,2)	1 (0,3)	331 (98,5)

Nhận xét: Tại thời điểm có kết quả di truyền, nhóm pCNV có 30,6% trường hợp chấm dứt thai kỳ (CDTK).

Sau khi có kết quả di truyền chưa bất thường, chỉ có 1/336 trường hợp CDTK (do phù toàn thân, tay chân khoèo) và 4 trường hợp tự lưu.

Lệch bội NST giới tính đa phần theo dõi tiếp thai kỳ (92,3%).

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 491 trường hợp NT dày ≥ 3mm, 19,1% trường hợp lệch bội. Trong đó 397 trường hợp NST nguyên bội, chúng tôi tìm thấy 9,1% trường hợp pCNV, trong đó tỉ lệ Cryptic pCNV là 6,0%. Kết quả này nằm trong khoảng tương đồng với những nghiên cứu trước. Có sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do nhiều yếu tố như cỡ mẫu, tiêu chuẩn nhận mẫu với cut-off NT, mốc Cryptic CNV thay đổi từ 5-10 Mb và độ phân giải xét nghiệm sử dụng để phát hiện

CNV khác nhau. Cũng như kết quả phân lớp CNV sẽ luôn thay đổi dựa theo các cập nhật báo cáo y văn.

Trong nghiên cứu, để đồng nhất việc phân lớp, chúng tôi dựa theo hướng dẫn của ACMG 2020⁸. Tác giả Hua Jin và Lund cũng phân lớp CNV dựa theo tiêu chuẩn này. Do đó kết quả tỉ lệ pCNV của chúng tôi khá tương đồng với hai tác giả trên cũng như kết quả trong nghiên cứu tổng quan phân tích gộp của tác giả Grande^{6,7,9}.

Tuy nhiên, tỉ lệ VUS của chúng tôi cao hơn, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn và độ phân giải của xét nghiệm sử dụng khác nhau. Trong nghiên cứu này, tìm thấy tới 96 đoạn CNV, có thể là nguyên nhân của tỉ lệ VUS cao hơn các nghiên cứu khác. Ngoài ra, chúng tôi chưa có điều kiện làm xét nghiệm di truyền cho bố mẹ (Trio) một cách đồng nhất để phân tích kết quả VUS như các tacs giả khác.

Bảng 8. So sánh tỉ lệ vi mất lặp đoạn gây bệnh với các nghiên cứu

Tác giả nghiên cứu	N	NT cut-off	Kèm bất thường trên SA	Xét nghiệm	Cryptic pCNV (%)	pCNV (VUS)(%)
Lund I.C và cs. (2015) ⁷	94	3,5mm	-	Array-CGH	8,2	12,8 (3,2)
Grande và cs. (2015) ⁶	RCT	3,0/3,5	+		5 (1)	
Egloff M và cs. (2018) ¹⁰	599	3,5mm	-	Array-CGH	1,8	2,7 (1,3)
Sinajon P và cs. (2020) ¹¹	107	3,5mm	+	Array-CGH và SNP	2,8	8,2 (4,6)
Jin H và cs. (2021) ⁹	87	3,0mm	-	CNV-seq	5,7	10.3 (1,1)
Chúng tôi	397	3,0mm	+	Array-CGH và CNV-seq	6,0	9,1 (6,3)

(+) Kèm theo bất thường trên siêu âm NT; (-) NT dày đơn độc

pCNV: Vi mất lặp đoạn gây bệnh. Cryptic pCNV: CNV gây bệnh <5Mb.

Về đặc điểm NST mang vi mất lặp đoạn gây bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các pCNV hay gặp nhất ở NST 16, 2 và 22, 10, 14. Trong nghiên cứu của Hua Jin và cộng sự cũng cho kết quả các NST mang pCNV hay gặp là NST 22, 16 và 2⁹.

Trong tất cả 36 trường hợp pCNV không khi nhận trường hợp nào là 22q11.2 deletion (hội chứng DiGeorge) như báo cáo của một số nghiên cứu^{6,9}. Tuy nhiên kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Egloff 2018, tác giả cũng ghi nhận rằng có thể những trường hợp Cryptic pCNV và NT dày đơn thuần không mang vi mất lặp đoạn trên NST 22¹⁰. Nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy những pCNV xuất hiện nhiều nhất là vi mất lặp đoạn 22q11(22q11 duplication syndrome) và vi mất đoạn trên NST 16 (16p11.2-p12.2 microdeletion syndrome) phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trên.

Các yếu tố liên quan bất thường CNV gây bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mẹ không liên quan nguy cơ thai mang pCNV. Điều này phù hợp với các nghiên cứu khác khi tuổi mẹ tăng liên quan nguy cơ lệch bội nhưng không liên quan nguy cơ pCNV¹.

Độ dày của da gáy được cho là có liên quan đến nguy cơ lệch bội, pCNV và kết cục xấu của thai kỳ trong nghiên cứu của tác giả Egloff, Lund và cộng sự^{7,10}. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa độ dày NT và nguy cơ pCNV. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hua Jin, 2021 và Sinajon, 2020⁹.

Các bất thường trên siêu âm liên quan với pCNV khi phân tích đơn biến. Tuy nhiên, khi đưa vào phân tích đa biến, mối liên quan này không còn có ý nghĩa thống kê. Không có nhiều bài báo ghi nhận mối liên quan này ở thai kì NT dày. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, có những trường

hợp mất dấu, có thể xuất hiện bất thường siêu âm sau đó mà chúng tôi chưa ghi nhận được. Do đó có thể dữ liệu chưa đủ mạnh để khẳng định.

Xử trí sau khi có kết quả di truyền. Sau khi có kết quả di truyền có 30,6% trường hợp pCNV CDTK ngay. Các trường hợp này mất đoạn CNV lớn, chứa nhiều gen OMIM và khả năng gây bệnh cao. Tỉ lệ CDTK trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác^{9,11}. Do không phải tất cả trường hợp đều theo dõi đến hết thai kỳ, có thể bệnh nhân trở về địa phương CDTK, hoặc do tình hình dịch covid, tái khám tại nơi khác có thể ghi nhận thêm bất thường và đưa ra quyết định sau đó. Do đó, để đồng nhất, chúng tôi chỉ xem xét xử trí tại thời điểm có kết quả di truyền.

Như vậy, tóm lại tại thời điểm có kết quả CMA, có 30,6% trường hợp pCNV lựa chọn CDTK ngay, còn lại tiếp tục theo dõi thai kỳ và có thể đưa ra quyết định sau đó.

Hạn chế của đề tài: phương pháp nghiên cứu hồi cứu nên chỉ ghi nhận những thông tin có sẵn. Bệnh nhân không theo dõi đến hết thai kỳ. Chưa thể mô tả đầy đủ thông tin siêu âm và kết cục thai kỳ khi sinh, sau sinh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ dừng lại ở xét nghiệm tìm vi mất lặp đoạn mà chưa có điều kiện làm thêm Trio và Exome sequencing (ES) để tìm liên quan với di truyền bố mẹ và đột biến đơn gen ở thai kì NT dày.

V. KẾT LUẬN

Nên thực hiện xét nghiệm di truyền CMA cho tất cả các thai kỳ NT dày ≥ 3 mm để tìm thêm các bất thường vi mất lặp đoạn gây bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này là 9,1%.

Các trường hợp CNV chưa bất thường hoặc VUS vẫn có nguy cơ bất thường hình thái xuất hiện muộn. Cần tiếp tục theo dõi trên siêu âm và biểu hiện sau sinh; với những trường hợp VUS, pCNV không phù hợp kiểu hình có thể làm thêm xét nghiệm di truyền cho bố mẹ để phân tích và định hướng cho các thai kỳ tương lai. Ngoài ra,

nghiên cứu tiếp xét nghiệm ES tìm bất thường đơn gen ở các trường hợp CMA bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice B-O, Committee on G, Society for Maternal-Fetal M.** Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* Oct 2020;136(4):e48-e69. doi:10.1097/AOG.0000000000004084
2. **Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH.** Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol.* Jan 2006;107(1):6-10. doi:10.1097/01.AOG.0000191301.63871.c6
3. **Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, et al.** Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 2015;212(4):518 e1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.1102
4. **Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G.** Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Oct 2013;42(4):383-9. doi:10.1002/uog.12488
5. **Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH.** Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Dec 2001; 18(6):610-4. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00584.x
6. **Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, et al.** Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Dec 2015;46(6):650-8. doi:10.1002/uog.14880
7. **Lund IC, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM.** Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Jan 2015;45(1):95-100. doi:10.1002/uog.14726
8. **Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al.** Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* Feb 2020;22(2):245-257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8
9. **Jin H, Wang J, Zhang G, et al.** A Chinese multicenter retrospective study of isolated increased nuchal translucency associated chromosome anomaly and prenatal diagnostic suggestions. *Sci Rep.* Mar 10 2021;11(1):5596. doi:10.1038/s41598-021-85108-6
10. **Egloff M, Herve B, Quibel T, et al.** Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in fetuses with isolated increased nuchal translucency: a French multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Dec 2018;52(6):715-721. doi:10.1002/uog.18928.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP CỦA BÀI THUỐC QUYÊN TÝ THANG GIA GIẢM TRÊN MÔ HÌNH GÂY PHÙ CHÂN CHUỘT BẰNG CARRAGEENIN

Lâm Thu Thủy¹, Phan Anh Tuấn², Nguyễn Hoàng Ngân³, Lê Minh Hoàng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Quyên tý thang gia giảm (QTTGG) là một bài thuốc nghiệm phương dựa trên bài thuốc cổ phương Quyên tý thang gia giảm đã được sử dụng trên các bệnh nhân đau nhức xương khớp tới khám và điều trị tại bệnh viện Y Dược cổ truyền Kiên Giang cho kết quả hết sức khả quan. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nhằm làm rõ hơn cơ chế giảm đau thông qua tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc trên động vật thực nghiệm tạo cơ sở cho bác sĩ lâm sàng trong điều trị, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu với mục tiêu:

¹Bệnh viện Y Dược cổ truyền Kiên Giang

²Trường Đại học Y dược Cần Thơ

³Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Hoàng

Email: lmhoang@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 28.9.2022

Ngày duyệt bài: 6.10.2022

Đánh giá tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc quyên tý thang gia giảm trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin. **Phương pháp nghiên cứu:** Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột bằng Carrageenin, theo phương pháp của Winter và CS. **Kết quả:** Quyên tý thang gia giảm dùng liều 11,8g/kg/ngày và 23,6g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carragenin thông qua các chỉ tiêu: Làm giảm thể tích phù viêm bàn chân chuột ($p < 0,01$ so với nhóm chứng), với liều 23,6g/kg/ngày có tác dụng kháng viêm cấp tương đương Diclofenac liều 15mg/kg/ngày ($p > 0,05$); Tỷ lệ % ức chế phù viêm cấp ở 02 lô dùng quyên tý thang gia giảm tương đương so với lô dùng Diclofenac liều 15mg/kg/ngày ($p > 0,05$). **Kết luận:** Quyên tý thang gia giảm có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carragenin.

Từ khóa: Chống viêm cấp, Quyên tý thang gia giảm, Y học cổ truyền, thực nghiệm