

V. KẾT LUẬN

Kiến thức về nhận biết trẻ vàng da, cách phòng ngừa vàng da sơ sinh cũng như các biểu hiện và mức độ nguy hiểm của vàng da sơ sinh của các bà mẹ còn hạn chế cần phải tăng cường hơn nữa các biện pháp giáo dục các bà mẹ chăm sóc sức khỏe trẻ em nói chung và chăm sóc trẻ sơ sinh nói riêng, trong đó có bệnh lý vàng da sơ sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **N. T. Q. Nga**, "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo căn nguyên gây vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh," *Bác sỹ nội trú*, Nhi, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2005.
2. **N. B. Hoàng**, "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu: Luận án Tiến sỹ Y học chuyên ngành Nhi khoa," (in vi), 2015.
3. **Đ. M. Tuyết**, "Đánh giá kết quả điều trị vàng da tăng Bilirubin tự do ở trẻ sơ sinh bằng liệu pháp ánh sáng tại khoa nhi bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên," *Đại học Y Dược*, 2009.
4. **M. Adib-Hajbaghery and Z. Khosrojerdi**, "Knowledge of mothers about post-discharge newborn care," (in eng), vol. 4, no. 2, pp. 33-41, 2017.
5. **N. T. Bông**, "Kiến thức, thái độ, thực hành của bà mẹ chăm sóc trẻ sơ sinh vàng da và một số yếu tố liên quan tại khoa nhi bệnh viện Bạch Mai," *Thạc sỹ, Nhi, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*, 2021.
6. **V. T. Tiên and T. V. Trâm**, "Kiến thức thái độ thực hành về vàng da của các bà mẹ có con bị vàng da sơ sinh điều trị tại khoa nhi bệnh viện đa khoa Tiền Giang," (in vi), *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, vol. 14, no. 4, pp. 261-265, 2010.
7. **K. H. Amegan-Aho, C. I. Segbefia, N. D. O. Glover, G. A. Ansa, and T. J. Afaa**, "Neonatal Jaundice: awareness, perception and preventive practices in expectant mothers," (in eng), *Ghana medical journal*, vol. 53, no. 4, pp. 267-272, 2019.
8. **Đ. T. Hoà, N. T. T. Hương, N. T. T. Dương, and N. T. Linh**, "Thay đổi thái độ của bà mẹ về chăm sóc trẻ vàng da sơ sinh tại Bệnh viện Phụ sản tỉnh Nam Định sau can thiệp giáo dục," (in vi), *Tạp chí Khoa học Điều dưỡng*, vol. 2, no. 2, pp. 38-43, 2019.

KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN BẰNG CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH TRÊN THAI NHI MẮC TIM BẨM SINH TẠI BỆNH VIỆN TỪ DŨ

Trương Thanh Vị¹, Đỗ Thị Mỹ Khanh², Cao Hữu Thịnh³,
Bùi Lâm Thương¹, Võ Minh Tuấn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tim bẩm sinh là loại dị tật thường gặp nhất trong các bất thường bẩm sinh. Việc chẩn đoán di truyền trước sinh sẽ giúp ích cho việc quản lý thai kỳ, tiên lượng cũng như có kế hoạch điều trị sau sinh hiệu quả hơn. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể trên thai nhi mắc tim bẩm sinh và phân tích các yếu tố liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể. **Phương pháp:** Mô tả loạt ca hồi cứu trên 396 trường hợp thai nhi mắc tim bẩm sinh tại bệnh viện từ đủ từ tháng 06/2021 đến tháng 04/2023, thu thập mẫu bằng phiếu thu thập số liệu. **Kết quả:** Bất thường số lượng NST là 99 trường hợp chiếm 25% với [KTC 95%: 20.71% - 29.28%]. Tỉ lệ bất thường biến thể số lượng bản sao gây bệnh (pCNV) trong nhóm thai nhi có bộ nhiễm sắc thể nguyên bội là 9.47% [KTC 95%: 6.07% - 12.87%]. Các yếu tố liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể bao gồm: tuổi mẹ

≥ 35 tuổi (OR*: 2.01[KTC 95%: 1.23% - 3.28%]), tiền căn mang thai con rạ (OR*: 1.89 [KTC95%: 1.16% - 3.09%]); tim bẩm sinh kết hợp bất thường ngoài tim (OR*: 2.39 [KTC95%: 1.51% - 3.76%]). **Kết luận:** Khi thai nhi được chẩn đoán tim bẩm sinh qua siêu âm sau đó cần được tham vấn di truyền và thực hiện xét nghiệm chẩn đoán phù hợp để giúp cho việc quản lý thai kỳ và can thiệp sau sinh đạt hiệu quả tối ưu. **Từ khóa:** tim bẩm sinh, bất thường nhiễm sắc thể, biến thể số lượng bản sao

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSIS OF FETUSES WITH CONGENITAL HEART DISEASE AT TU DU HOSPITAL

Background: Congenital heart disease is the most common class of major congenital defects. Prenatal diagnosis of congenital heart disease can provide the best possible medical care for pregnancy management, prognosis as well as more effective postpartum treatment plan. **Objective:** Our study aimed to investigate chromosomal abnormalities in fetuses with congenital heart disease and to identify the association of risk factors with chromosomal abnormalities. **Methods:** This was a retrospective study of 396 fetuses with congenital heart disease at Tu Du Hospital from June 2021 to April 2023, data collection by data collection sheet. **Results:** Our study

¹Đại Học Y Dược TP. HCM

²Bệnh Viện Từ Dũ

³Bệnh Viện An Sinh

Chịu trách nhiệm chính: Võ Minh Tuấn

Email: vominhantuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.5.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2023

Ngày duyệt bài: 7.7.2023

found a detection rate for numeric chromosomal abnormalities (aneuploidy and mosaicism) of 25% [KTC 95%: 20.71% - 29.28%] in pregnancies (n=99). The detection rate for pathogenic copy number variants (pCNVs) was 9.47% [KTC 95%: 6.07% - 12.87%]. The related factors include: maternal age \geq 35 years (OR*: 2.01 [KTC 95%: 1.23% - 3.28%]), multipara (OR*: 1.89 [KTC95%: 1.16% - 3.09%]), congenital heart disease with extracardiac structural anomalies (OR*: 2.39 [KTC95%: 1.51% - 3.76%]). **Conclusion:** When congenital heart disease is identified through prenatal screening by ultrasound, patients should be referred for genetic counseling and offered appropriate genetic testing. This can help optimize outcomes and postpartum intervention.

Keywords: congenital heart disease, chromosomal abnormalities, copy number variants

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tim bẩm sinh là loại dị tật thường gặp nhất trong các bất thường bẩm sinh. Tỷ lệ mắc bệnh tim bẩm sinh ở Hoa Kỳ khoảng 11/1000 trẻ sơ sinh sống (Egbe, 2014). Một số bất thường di truyền bao gồm rối loạn nhiễm sắc thể, vi mất đoạn hoặc đột biến từ lâu được xem là có liên quan đến tim bẩm sinh[5]. Khi tim bẩm sinh kết hợp với các bất thường nhiễm sắc thể thì tiên lượng thai nhi sẽ kém hơn do dị tật cấu trúc ngoài tim nghiêm trọng hoặc rối loạn phát triển thần kinh sau sinh[3]. Trong một nghiên cứu trên 9.727 trường hợp tim bẩm sinh, từ 1.034 trường hợp được chẩn đoán di truyền, hội chứng Down là thường gặp nhất (38%), tiếp theo là hội chứng Digeorge (24%) và hội chứng Noonan (4,5%)[1]. Sự phát triển của xét nghiệm di truyền trước sinh trong thập kỷ qua đã phát triển từ việc phát hiện thể lệch bội chỉ với kỹ thuật nhuộm băng G (G-banding karyotype) đến PCR huỳnh quang định lượng (QF-PCR), sau đó là việc phát hiện biến thể số lượng bản sao (CNV-copy-number variation) ở mức độ dưới kính hiển vi (submicroscopic) bằng CMA (Chromosomal Microarray Analysis) và bây giờ là tiềm năng xác định các biến thể đơn gen với giải trình tự thế hệ mới (NGS- Next Generation Sequencing)[6]. Tại Việt Nam, đã có nghiên cứu về vai trò tầm soát tim bẩm sinh trước sinh, về kết cục thai kỳ ở thai nhi có bất thường vùng thân nón động mạch. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về bất thường di truyền liên quan đến tim bẩm sinh được phát hiện bởi các kỹ thuật chẩn đoán trước sinh đặc biệt là phát hiện các bất thường ở mức độ vi mất đoạn, vi lặp đoạn. Bệnh viện Từ Dũ hiện nay có nhiều trường hợp thai nhi mắc tim bẩm sinh được chẩn đoán và tư vấn xét nghiệm di truyền. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Khảo sát bất thường di truyền bằng các kỹ thuật

chẩn đoán trước sinh trên thai nhi mắc tim bẩm sinh tại Bệnh Viện Từ Dũ" với câu hỏi nghiên cứu "Tỷ lệ phát hiện bất thường di truyền của các kỹ thuật chẩn đoán trước sinh trên thai nhi mắc tim bẩm sinh tại Bệnh viện Từ Dũ là bao nhiêu?". Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể trên thai nhi mắc tim bẩm sinh và phân tích các yếu tố liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca hồi cứu

Tiêu chuẩn nhận vào: Thai phụ từ 18 tuổi trở lên, thai nhi được chẩn đoán dị tật tim qua siêu âm và làm thủ thuật xâm lấn chẩn đoán di truyền tại bệnh viện Từ Dũ

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai kỳ đa thai, hồ sơ không đầy đủ

Cỡ mẫu: kích thước cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$N \geq \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

$$N \geq$$

Trong đó: N: cỡ mẫu

$$Z^2_{1-\alpha/2} = 1.96 \text{ ứng với xác suất sai lầm}$$

loại 1 là $\alpha = 0.05$.

Chúng tôi chọn $P=0.5$, $d = 0.05 \Rightarrow N = 384$.

Phương pháp lấy mẫu: lấy mẫu toàn bộ thai nhi mắc tim bẩm sinh, được thực hiện thủ thuật xâm lấn và chỉ định xét nghiệm chẩn đoán tại khoa Chăm sóc trước sinh bệnh viện Từ Dũ từ tháng 04/2023 trở về trước, đến khi có tối thiểu được 384 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Phương pháp tiến hành

Bước 1: Sàng lọc và lập danh sách các đối tượng nghiên cứu

Bước 2: Thu thập số liệu, truy xuất kết quả chẩn đoán di truyền

Bước 3: Nhập số liệu bằng phần mềm Excel

Bước 4: Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 14

Bước 5: Hoàn tất luận văn

Biến số nghiên cứu chính: bất thường di truyền trên thai nhi mắc tim bẩm sinh bao gồm: bất thường số lượng nhiễm sắc thể (lệch bội, thể khảm) và biến thể số lượng bản sao (CNV) vi mất đoạn, vi lặp đoạn được phân lớp CNV theo khuyến cáo mới nhất trong đồng thuận của ACMG và ClinGen năm 2020[7]

Đạo đức trong nghiên cứu y sinh: nghiên cứu được tiến hành sau khi đã thông qua quyết định số: 1952/BVTD – HĐĐĐ ngày 24/10/2023 của Hội Đồng Đạo Đức bệnh viện Từ Dũ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 396 trường hợp thai nhi mắc tim bẩm sinh được thực hiện thủ thuật xâm lấn tại khoa Chăm sóc trước sinh bệnh viện Từ Dũ thỏa tiêu chuẩn nhận vào. Độ tuổi thai phụ trung bình 31.2 ± 5.95 với tuổi nhỏ nhất là 18 tuổi lớn nhất là 47 tuổi. Đặc điểm về dân tộc: phần lớn là dân tộc kinh chiếm tỉ lệ 97.22%, còn lại là các dân tộc khác chiếm 2.78%. Về đặc điểm nghề nghiệp: nhìn chung sự phân bố nghề nghiệp của dân số trong nghiên cứu có sự khác biệt đáng kể với tỉ lệ cao nhất là công nhân viên (37.61%), nội trợ chiếm 24.49%, công nhân chiếm tỉ lệ 21.21% và thấp nhất là nhóm khác (16.67%) bao gồm: buôn bán, nông dân, uốn tóc, thợ may

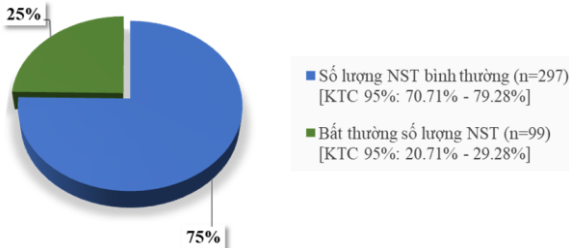
3.1. Thời điểm phát hiện tim bẩm sinh trên siêu âm

Bảng 1. Thời điểm phát hiện tim bẩm sinh trên siêu âm

Đặc điểm	Tần số (n=396)	Tỉ lệ (%)
Thời điểm đo NT	5	1.26
Siêu âm hình thái sớm	83	20.96
Siêu âm hình thái chi tiết	183	46.21
Sau siêu âm hình thái	125	31.57
Tuổi thai trung bình	22.5 ± 5.03	(Min: 12 tuần 4 ngày – Max: 39 tuần)

Nhận xét: Về tuổi thai phát hiện tim bẩm sinh, tuổi thai trung bình lúc chẩn đoán là 22.5 ± 5.03 , trong đó tuổi thai phát hiện sớm nhất là 12 tuần 4 ngày, tuổi thai chẩn đoán muộn nhất là 39 tuần. Nhìn chung, phần lớn thai nhi được phát hiện tim bẩm sinh ở thời điểm siêu âm hình thái chi tiết từ 18 đến 24 tuần (46.21%). Tuổi thai sau siêu âm hình thái chi tiết chiếm tỉ lệ thấp hơn (31.57%). Ở tam cá nguyệt 1, thời điểm đo độ mờ da gáy ghi nhận có 5 (1.26%) trường hợp phát hiện tim bẩm sinh và những trường hợp này đồng thời ghi nhận có NT > 3.0mm thời điểm khảo sát.

3.2. Tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể



Biểu đồ 1. Tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể

Nhận xét: Trong 396 trường hợp thai nhi mắc tim bẩm sinh ghi nhận bất thường số lượng NST là 99 trường hợp chiếm 25% với [KTC 95%: 20.71% - 29.28%] và nhóm có số lượng NST nguyên bội là 297 trường hợp chiếm 75% [KTC 95%: 70.71% - 79.28%].

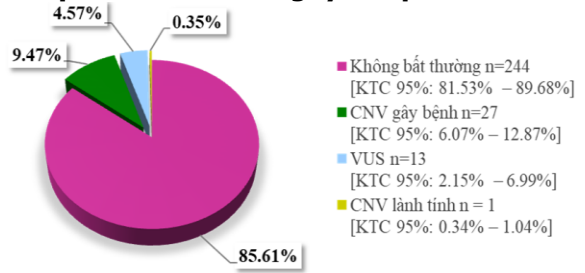
3.3. Phân bố nhóm tim bẩm sinh trong nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố bất thường số lượng nhiễm sắc thể theo nhóm tim bẩm sinh

Đặc điểm	Chung n=396 (%)	TBS đơn thuần n=216 (%)	TBS + bất thường ngoài tim n=180 (%)
Không	297(75)	176(81.48)	121 (67.22)
Lệch bội	95(23.99)	38(17.60)	57 (31.67)
NST thường:	94(23.74)	37(17.14)	57 (31.67)
•T21	52(13.13)	30(13.90)	22 (12.22)
•T18	38 (9.60)	7 (3.24)	31 (17.22)
•T13	3 (0.76)	0	3 (1.67)
•Mất một NST 22	1 (0.25)	0	1 (0.56)
NST giới tính (XO)	1 (0.25)	1 (0.46)	0
Triploidy (XXY)	3 (0.76)	1(0.46)	2 (1.11)
Thể khảm	1(0.25)	1(0.46)	0

Nhận xét: Nhìn chung, các trường hợp tim bẩm sinh kết hợp bất thường ngoài tim có tỉ lệ lệch bội (31.67%) cao hơn đáng kể nhóm tim bẩm sinh đơn thuần (17.60%). Trong đó lệch bội NST thường vẫn chiếm ưu thế ở cả hai nhóm. Nhóm TBS đơn thuần tỉ lệ trisomy 21 chiếm đa số (13.90%) trong khi nhóm TBS có bất thường ngoài tim thì trisomy 18 chiếm tỉ lệ cao nhất trong lệch bội trên NST thường (17.22%) kể đến là trisomy 21 (12.22%). Ghi nhận 02 trường hợp là triploidy ở nhóm TBS có bất thường ngoài tim (1.11%) còn nhóm TBS đơn thuần chỉ ghi nhận 01 trường hợp là triploidy (0.46%). Thể khảm ghi nhận 01 trường hợp ở nhóm TBS đơn thuần (0.46%).

3.4. Tỉ lệ bất thường CNV trong nhóm có bộ nhiễm sắc thể nguyên bội



Biểu đồ 2. Tỉ lệ bất thường CNV trong nhóm có bộ nhiễm sắc thể nguyên bội

niễm sắc thể nguyên bội

Nhận xét: Có 328 thai phụ thực hiện CMA, trong đó bất thường số lượng NST là 43 trường hợp (lệch bội, triploidy, thể khảm) đưa vào phân tích 285 thai phụ được xét nghiệm CMA có số lượng NST bình thường. Nhìn chung phần lớn các thai nhi có số lượng NST bình thường sau xét nghiệm CMA với số trường hợp không bất thường là 244 (85.61%) [KTC 95%: 81.53% – 89.68%]. Ghi nhận thêm 27 trường hợp CNV gây bệnh (pCNV) chiếm tỉ lệ 9.47% [KTC 95%: 6.07% – 12.87%], biến thể chưa rõ chức năng (VUS) có 13 trường hợp (4.57%) [KTC 95%: 2.15% – 6.99%], 01 trường hợp có CNV lành tính (0.35%) [KTC 95%: 0.34% – 1.04%].

Bảng 3. Tỉ lệ bất thường CNV có số lượng nhiễm sắc thể bình thường ở các trường hợp tim bẩm sinh đơn thuần và tim bẩm sinh có kèm bất thường ngoài tim

Đặc điểm	Chung n=285 (%)	TBS đơn thuần n=169 (%)	TBS + bất thường ngoài tim n= 116(%)
----------	-----------------	-------------------------	--------------------------------------

Không	244(85.61)	149(88.17)	95 (81.90)
pCNV	27(9.47)	11(6.51)	16(13.79)
pCNV ≤5Mb	20 (7.01)	11(6.51)	9(7.76)
pCNV >5Mb	7(2.46)	0	7(6.03)
VUS	13 (4.57)	8(4.73)	5(4.31)
Lành tính	1 (0.35)	1(0.59)	0

Nhận xét: Trong số những đối tượng có bộ NST nguyên bội có 285 trường hợp thực hiện xét nghiệm CMA sẽ phát hiện thêm 27 trường hợp (9.47%) có biến thể số lượng bản sao bệnh lý (pCNV) với số pCNV có kích thước ≤ 5Mb chiếm 7.01% (không phát hiện dưới kính hiển vi bằng xét nghiệm NST đồ, RAD (QF-PCR, FISH), có 2.46% tỉ lệ các pCNV > 5Mb. Nhóm TBS có bất thường ngoài tim phát hiện 16 trường hợp CNV gây bệnh (13.79%) cao hơn đáng kể nhóm TBS đơn thuần (6.51%). Mặt khác, tỉ lệ các biến thể chưa rõ chức năng (VUS) trong nhóm TBS đơn thuần là 4.73% tương đương với tỉ lệ trong nhóm TBS có bất thường ngoài tim (4.31%). 01 trường hợp biến thể phân lớp lành tính nằm ở nhóm TBS đơn thuần (0.59%).

Bảng 4. Phân bố bất thường di truyền trong các nhóm tim bẩm sinh n=384

	Không	Bất thường số lượng NST	pCNV	VUS	CNV lành tính
Nhóm tim bẩm sinh n=384 (%)					
Bất thường vách ngăn (n=76)	43(11.19)	26(6.77)	2(0.52)	5(1.3)	0
Bất thường vùng thân nón động mạch (n=167)	114(29.68)	32(8.3)	17(4.42)	4(1.04)	0
Kênh nhĩ thất (n=37)	12(3.12)	24(6.25)	1(0.26)	0	0
Bất thường đường thoát thất trái (n=38)	29(7.55)	6(1.56)	2(0.52)	1(0.26)	0
Bất thường đường thoát thất phải (n=36)	24(6.25)	6(1.56)	3(0.78)	2(0.52)	1(0.26)
Thất trái hai đường vào và dị tật tim phức tạp (n=9)	7(1.82)	1(0.26)	1(0.26)	0	0
Hội chứng đồng dạng (heterotaxy)(n =6)	5(1.3)	0	0	1(0.26)	0
U tim (n=2)	2(0.52)	0	0	0	0
Bất thường hồi lưu TM phổi toàn phần (n=1)	0	1(0.26)	0	0	0
Khác (n=12)	8(2.08)	3(0.78)	1(0.26)	0	0

Nhận xét: Có 12 ca tim bẩm sinh sau khảo sát bằng QF-PCR có số lượng NST bình thường thì không được khảo sát thêm với CMA sau đó nên không xác định về tình trạng có các bất thường số lượng bản sao hay không. Vì vậy, không tính 12 trường hợp này vào bảng phân bố bất thường di truyền trong các nhóm tim bẩm sinh.

Nhìn chung, phân bố bất thường di truyền trong các nhóm tim bẩm sinh phần lớn là không ghi nhận bất thường, kể đến là nhóm bất thường số lượng NST, sau đó là nhóm các CNV trừ nhóm kênh nhĩ thất có tỉ lệ bất thường số lượng NST chiếm ưu thế hơn nhóm không bất thường NST (6.25% so với 3.12%). Trong các nhóm tim bẩm

sinh tỉ lệ bất thường số lượng NST cao nhất ở nhóm bất thường vùng thân nón động mạch (8.3%), tiếp đến là bất thường vách ngăn (6.77%) và kênh nhĩ thất 6.25%). Nhóm u tim, hội chứng đồng dạng không ghi nhận trường hợp có bất thường số lượng NST.

Tỉ lệ CNV gây bệnh cao nhất ở nhóm bất thường vùng thân nón động mạch (4.42%), tiếp đến là nhóm bất thường đường thoát thất phải (0.78%). Bất thường đường thoát thất trái và bất thường vách ngăn có tỉ lệ pCNV bằng nhau (0.52%). Thấp nhất là kênh nhĩ thất và nhóm TBS khác (0.26%). Không ghi nhận pCNV ở hội chứng đồng dạng, u tim.

Tỉ lệ VUS cao nhất là bất thường vách ngăn (1.3%), tiếp theo là bất thường vùng thân nón động mạch (1.04%), sau đó là nhóm bất thường đường thoát thất phải (0.52%), hội chứng đồng dạng và bất thường đường thoát trái có tỉ lệ VUS thấp nhất (0.26%). Các nhóm TBS còn lại không ghi nhận trường hợp VUS. Tỉ lệ CNV lành có 01 trường hợp trong dân số khảo sát nằm trong

nhóm bất thường đường thoát thất phải (0.26%).

3.5. Phân tích các yếu tố liên quan. Thực hiện mục tiêu 2 của nghiên cứu là tìm các yếu tố liên quan, chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến các cặp biến số sau đó chọn 5 cặp biến số có $p < 0.2$ để kiểm soát yếu tố gây nhiễu và đồng tác đưa phân tích trong hồi quy đa biến.

Bảng 5. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan với bất thường nhiễm sắc thể

Đặc điểm	Bất thường NST (n=126) (%)	Không bất thường (n=258)(%)	OR*	95%KTC	P*
Nhóm tuổi mẹ					
< 35 tuổi	73(57.94)	197(76.36)	1		
≥ 35 tuổi	53(42.06)	61(23.64)	2.01	1.23-3.28	0.005
Địa chỉ					
Tp.HCM	20(15.87)	58(22.48)	1		
Tỉnh khác	106(84.13)	200(77.52)	1.58	0.87-2.90	0.133
Tiền căn mang thai					
Con so	38(30.16)	126(48.84)	1		
Con rạ	88(69.84)	132(51.16)	1.89	1.16-3.09	0.010
Nghề nghiệp					
Công nhân viên	39(30.96)	107(41.47)	1		
Nội trợ	31(24.60)	61(23.64)	1.15	0.64-2.11	0.630
Công nhân	31(24.60)	49(19.00)	1.34	0.73-2.50	0.344
Khác	25(19.84)	41(15.89)	1.12	0.57-2.19	0.741
TBS có bất thường ngoài tim					
Không	51(40.48)	158(61.24)	1		
Có	75(59.52)	100(38.76)	2.39	1.51-3.76	<0.0001

Logistic Regression đơn biến, OR: OR hiệu chỉnh, P*: P hiệu chỉnh*

Nhận xét: Sau khi phân tích hồi quy đa biến các yếu tố, chúng tôi tìm thấy có 03 yếu tố liên quan bất thường NST có ý nghĩa thống kê bao gồm: tuổi mẹ ≥ 35 tuổi, thai tăng nguy cơ xuất hiện bất thường NST với OR* hiệu chỉnh là 2.01, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0.005$). Tiền căn mang thai, thai kỳ lần này là con rạ tăng nguy cơ thai mang bất thường NST so với con so với OR* hiệu chỉnh là 1.89, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0.010$). Tim bẩm sinh kết hợp bất thường ngoài tim thai sẽ tăng nguy cơ có bất thường NST gấp 2.39 lần so với nhóm tim bẩm sinh đơn thuần với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p= <0.0001$)

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi, các xét nghiệm di truyền được sử dụng phổ biến là CMA, QF – PCR, ngoài ra còn có nhiễm sắc thể đồ, FISH, giải trình tự gen. Tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể (lệch bội, triploidy thể khảm) trong nghiên cứu là 25% [KTC 95%: 20.71% - 29.28%]. So sánh tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể với nghiên cứu khác (Bảng 6). Kết

quả này gần tương đương với nghiên cứu của tác giả Musfata và cs có tỉ lệ là 64/217 (29.5%)[2], tuy nhiên tỉ lệ nghiên cứu chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Bùi Hải Nam (2018) với tỉ lệ là 86.2%[4]. Mặc khác, kết quả nghiên cứu chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả Yan Wang (2018) với tỉ lệ là 14.1% và nghiên cứu của tác giả Trịnh Nhật Thư Hương (2015) với tỉ lệ là 12.8% [8]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của tác giả Bùi Hải Nam khảo sát trên cỡ mẫu thấp hơn và chỉ khảo sát trên xét nghiệm BoBs. Với nghiên cứu của tác giả Yan Wang và cs khảo sát trên cỡ mẫu lớn hơn đáng kể (602 trường hợp) so với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Trịnh Nhật Thư Hương do dân số nghiên cứu chỉ khảo sát trên thai nhi bất thường vùng thân nón động mạch với kỹ thuật sử dụng là QF-PCR (xét nghiệm này chỉ khảo sát các nhiễm sắc thể thường gặp) nên tỉ lệ thấp hơn nghiên cứu chúng tôi. Từ kết quả nêu trên chúng tôi nhận thấy tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể trên thai nhi mắc tim bẩm sinh là tương đối cao.

Bảng 6. So sánh tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể với nghiên cứu khác

Tác giả nghiên cứu	N	Dân số nghiên cứu	Xét nghiệm chẩn đoán	Bất thường số lượng n(%)
Musfata và cs (2020)[2]	217	Thai nhi mắc tim bẩm sinh	CMA	64 (29.5)
Bùi Hải Nam và cs (2018)[4]	92	Thai nhi mắc tim bẩm sinh	BoBs	25 (86.2)
Yan Wang và cs (2018)[3]	602	Thai nhi mắc tim bẩm sinh	CMA	85(14.1)
Trịnh Nhật Thư Hương (2015)[8]	86	Thai bất thường vùng thân nón động mạch	QF-PCR, vi mất đoạn 22q11	11(12.8)
Chúng tôi	396	Thai nhi mắc tim bẩm sinh	Karyotype, QF-PCR, CMA	98 (25)

Tỉ lệ pCNV gây bệnh trong nghiên cứu chúng tôi gần tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Wan Yang và cs tỉ lệ pCNV là 48/517 (9.2%)[3] và cao hơn kết quả trong nghiên cứu của tác giả Musfata và cs với tỉ lệ pCNV là 16/217 (7.4%)[2].

Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan, chúng tôi ghi nhận 03 yếu tố có liên quan với bất thường NST có ý nghĩa thống kê bao gồm: tuổi mẹ ≥ 35 tuổi, thai tăng nguy cơ xuất hiện bất thường NST với OR* hiệu chỉnh là 2.01, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0.005$). Tiền căn mang thai, thai kỳ lần này là con rạ tăng nguy cơ thai mang bất thường NST so với con so với OR* hiệu chỉnh là 1.89, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0.010$). Tim bẩm sinh kết hợp bất thường ngoài tim thai sẽ tăng nguy cơ có bất thường NST gấp 2.39 lần so với nhóm tim bẩm sinh đơn thuần với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p= <0.0001$)

Hạn chế của đề tài: Vì nghiên cứu thực hiện tra cứu hồ sơ ngược dòng thời gian để ghi nhận thông tin nên khả năng thiếu sót mẫu, sai lệch thông tin. Nhiều trường hợp thai nhi sau khi xét nghiệm chẩn đoán bình thường với QF-PCR hoặc CMA thì không được khảo sát sâu hơn với xét nghiệm khác (như CMA sau QF-PCR bình thường, G4500,...). Nghiên cứu không theo dõi đến cuối thai kỳ trên toàn bộ mẫu do mất dấu,

đối tượng nghiên cứu không sanh tại bệnh viện Từ Dũ.

V. KẾT LUẬN

1. Bất thường số lượng NST là 99 trường hợp chiếm 25% với [KTC 95%: 20.71% - 29.28%].

2. Tỉ lệ bất thường biến thể số lượng bản sao gây bệnh (pCNV) trong nhóm thai nhi có bộ nhiễm sắc thể nguyên bội là 9.47% [KTC 95%: 6.07% - 12.87%], biến thể chưa rõ chức năng (VUS) có 13 trường hợp (4.57%) [KTC 95%: 2.15% - 6.99%], 01 trường hợp có CNV lành tính (0.35%) [KTC 95%: 0.34% - 1.04%].

3. Các yếu tố liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể bao gồm: tuổi mẹ ≥ 35 tuổi (OR*: 2.01[KTC 95%: 1.23% - 3.28%]), tiền căn mang thai con rạ (OR*: 1.89 [KTC 95%: 1.16% - 3.09%]); tim bẩm sinh kết hợp bất thường ngoài tim (OR*: 2.39 [KTC 95%: 1.51% - 3.76%])

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Hải Nam, Danh Cường Trần** (2018), "Bất thường nhiễm sắc thể trên thai nhi dị tật tim bẩm sinh (2018)", Tạp chí Phụ sản, 16, pp. 52-57.
2. **Trịnh Nhật Thư Hương** (2015), Kết cục thai kỳ ở thai nhi có bất thường tim bẩm sinh vùng thân nón động mạch, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
3. **T. T. Hoang, E. Goldmuntz, A. E. Roberts, et al.** (2018), "The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: Cohort description", PLoS One, 13(1), pp. e0191319.
4. **H. J. Mustafa, K. M. Jacobs, K. M. Tessier, et al.** (2020), "Chromosomal microarray analysis in the investigation of prenatally diagnosed congenital heart disease", AJOG, 2(1), pp. 100078.
5. **Y. Wang, L. Cao, D. Liang, et al.** (2018), "Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study", AJOG, 218(2), pp. 244.e241-244.e217.
6. **F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, et al.** (2018), "Maternal Physiology", Williams Obstetrics, 25e, McGraw-Hill Education, New York, NY.
7. **F. Mone, B. K. Stott, S. Hamilton, et al.** (2021), "The Diagnostic Yield of Prenatal Genetic Technologies in Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study", Fetal Diagn. Ther., 48(2), pp. 112-119.
8. **Erin Rooney Riggs, Erica F. Andersen, Athena M. Cherry, et al.** (2020), "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)", Genetics in Medicine, 22(2), pp. 245-257.