

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA SNP ARRAY ĐỂ PHÁT HIỆN CÁC BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN Ở THAI CHẬM PHÁT TRIỂN TRONG TỬ CUNG

Nguyễn Phương Tú[✉], Hoàng Thị Ngọc Lan, Trần Danh Cường

Trường Đại học Y Hà Nội

Thai chậm phát triển trong tử cung là một bệnh lý sản khoa phức tạp và khá phổ biến, hậu quả để lại nặng nề nếu có kèm theo các bất thường về di truyền. Việc phát hiện sớm tình trạng chậm phát triển và xác định các bất thường di truyền kèm theo sẽ giúp ích rất nhiều trong quá trình theo dõi và điều trị sau này. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 2021 - 2023 nhằm xác định và tìm kiếm những nguyên nhân về di truyền gây ra tình trạng chậm phát triển ở thai. Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả hồi cứu loạt trường hợp được chẩn đoán chậm phát triển thông qua siêu âm và được tư vấn chỉ định chọc ối làm xét nghiệm di truyền để tìm kiếm các bất thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 153 trường hợp thai chậm phát triển, tuổi thai trung bình $28,75 \pm 5,48$ tuần, 46% trường hợp được chẩn đoán chậm phát triển trước 29 tuần, 51% thực hiện chọc ối trong đó có 35,89% có bất thường di truyền, tỷ lệ bất thường di truyền ở 153 trường hợp chậm phát triển trong nghiên cứu là 18,3% và xét nghiệm SNP array tìm ra thêm 18 trường hợp có bất thường mà NST đồ bỏ sót (64,28%). Nghiên cứu cho thấy xét nghiệm SNP array thực sự đem lại hiệu quả trong việc tìm kiếm và xác định các bất thường di truyền tiềm ẩn ở thai chậm phát triển trong tử cung và nên được khuyến khích thực hiện cho các trường hợp thai chậm phát triển có yếu tố nguy cơ hay có bất thường về hình thái trên siêu âm.

Từ khóa: Thai chậm phát triển trong tử cung, NST đồ, SNP array, bất thường di truyền.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai chậm phát triển trong tử cung (TCPTTTC) định nghĩa là những thai nhi chưa đạt được tiềm năng phát triển so với tuổi thai thực tế, các kích thước bao gồm đường kính lưỡng đỉnh (BPD), đường kính bụng (AC), chiều dài xương đùi (FL) không tương xứng như kích thước của các thai có cùng tuần tuổi thai và ước trọng lượng cân nặng (FW) nằm dưới đường bách phân vị thứ 10.¹ Đây là một hội chứng thường gặp trong sản khoa, do nhiều nguyên nhân và nguy cơ để lại các biến chứng nghiêm trọng cho thai.² Nhiều nghiên cứu chỉ ra các biến dị di truyền chiếm từ 15 - 20% những ca bệnh được chẩn đoán thai chậm

phát triển.³ Một trong số những phương pháp vẫn được sử dụng rộng rãi từ trước tới nay chính là phương pháp NST đồ (karyotyping). Mặc dù, phương pháp này rất hiệu quả trong việc nhận biết các đột biến số lượng NST cũng như là một số đột biến cấu trúc lớn từ $> 5\text{Mb}$ thì hiện nay SNP array cho thấy với khả năng phát hiện những bất thường ở mức độ nhỏ giúp tăng cường khảo sát các bất thường để tránh bỏ sót dị tật.⁴⁻⁷ Ngoài những ưu điểm về độ phân giải, thời gian xử lý ngắn, xử lý được nhiều mẫu trong phạm vi đánh giá rộng, SNP array còn cho thấy hiệu quả hơn khi so sánh với phương pháp truyền thống, kĩ thuật SNP Array cho phép phát hiện các biến thể có bản sao (CNV) có kích thước từ 50Mb trở lên nhỏ hơn tới hàng trăm lần so với khả năng phát hiện của lập công thức NST nên tìm ra được các biến động số lượng bản sao gây bệnh cao hơn karyotype tới 10% đem tới hiệu quả

Tác giả liên hệ: Nguyễn Phương Tú

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phuongtu88@gmail.com

Ngày nhận: 20/05/2024

Ngày được chấp nhận: 17/06/2024

cao để xác định bất thường di truyền ở thai chậm phát triển.⁸ Đến nay, nghiên cứu này là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam bổ sung thêm cho giá trị ứng dụng SNP array trong chẩn đoán nguyên nhân chậm phát triển ở thai để giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm thông tin trong việc quyết định theo dõi và xử trí. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “*Đánh giá hiệu quả của SNP Array để phát hiện các bất thường di truyền ở thai chậm phát triển trong tử cung*” với mục tiêu đánh giá các bất thường di truyền ở thai được chẩn đoán chậm phát triển trong tử cung.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm các thai phụ mang thai đơn từ 12 tới 34 tuần, khám tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 01/2021 đến 12/2023 được chẩn đoán thai chậm phát triển trong tử cung thông qua thăm khám và siêu âm. Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa theo định nghĩa của Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ cũng như Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): thai được coi là chậm phát triển trong tử cung khi ước trọng lượng thai nằm dưới đường bách phân vị thứ 10 so với tuổi thai và quần thể nghiên cứu.¹ Loại trừ các trường hợp đa thai, thai lưu và không xác định được chính xác tuổi thai.

2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả hồi cứu với cỡ mẫu nghiên cứu thuận tiện.

153 thai được chẩn đoán chậm phát triển trong tử cung trên siêu âm sẽ được tư vấn chọn

ối và trường hợp đồng ý thực hiện thủ thuật sẽ được lấy mẫu dịch ối làm xét nghiệm di truyền tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Mỗi mẫu ối được tiến hành phân tích di truyền theo 2 phương pháp là lập NST đồ từ tế bào ối nuôi cấy dựa theo tiêu chuẩn ISCN 2019 và SNP Array theo quy trình của hãng Affymetrix và được phân tích kết quả bằng phần mềm ChAS4.2 dựa trên cơ sở dữ liệu nguồn mở Decipher, Clinivar, OMIM. CNV được xác định với ngưỡng phân tích tối thiểu 25 markers và kích thước khoảng hơn 50kb đối với mất đoạn và 200kb đối với nhân đoạn.

Xử lý số liệu

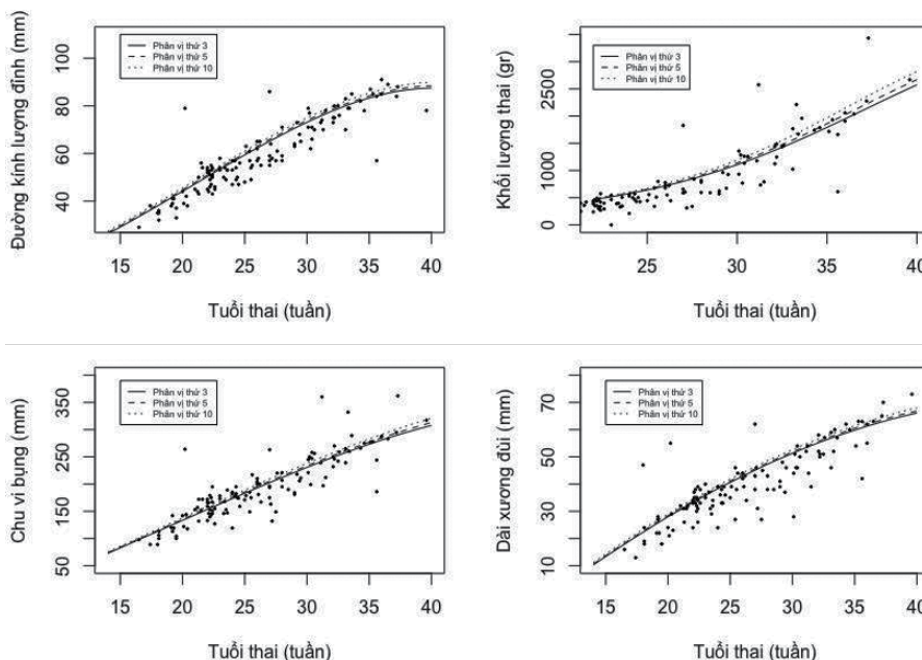
Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Các phân tích được áp dụng gồm thống kê mô tả, tính tỷ lệ, tần số và tỷ lệ phần trăm, trung bình, độ lệch chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 391/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 09/ 03/2021.

III. KẾT QUẢ

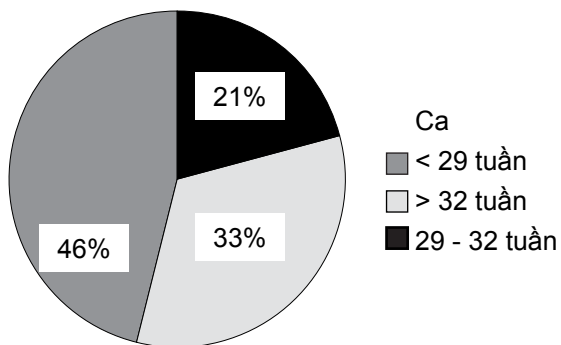
Trong thời gian nghiên cứu từ 01/2021 tới 12/2023 có 153 trường hợp tham gia nghiên cứu phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ có tuổi mẹ từ 20 tới 44 tuổi, tuổi mẹ trung bình của nghiên cứu $29,42 \pm 6,04$ tuổi, 153 thai nhi được chẩn đoán thai chậm phát triển trong tử cung có tuổi thai trong khoảng từ 12 đến 34 tuần, tuổi thai trung bình của nhóm thai được chẩn đoán chậm phát triển trong tử cung $28,75 \pm 5,48$ tuần thai.



Biểu đồ 1. Biểu đồ điểm phân bố các chỉ số đo kích thước thai chậm phát triển trong tử cung tương ứng với tuổi thai

Phần lớn các ca bệnh được chẩn đoán là thai chậm phát triển trong tử cung ở mức độ nặng, có phân bố nằm dưới đường bách phân vị thứ 3. Có thể thấy, xu hướng tiến triển của bệnh hiện nay thường là ở mức độ nặng, khởi phát sớm với phần lớn các ca bệnh tập trung ở vùng tuổi thai dưới 30 tuần.

Trong 153 thai được chẩn đoán chậm phát triển, có 78 trường hợp thực hiện xét nghiệm di truyền và 28 ca cho kết quả có bất thường di truyền, trong đó 8 trường hợp cả NST đồ và SNP Array phát hiện bất thường, 18 trường hợp Karyotype bình thường nhưng Array trả lời bất thường, 2 trường hợp karyotype cho kết quả bất thường còn Array không phát hiện bất thường. Ngoài ra, trong 78 trường hợp trên có 3 ca là thai chậm phát triển trong tử cung đơn độc không có bất thường trên siêu âm và 75 trường hợp là thai chậm phát triển trong tử cung phối hợp, nghi ngờ có bất thường trên siêu âm và các bất thường quan sát được chủ yếu ở hệ thần kinh và tuần hoàn. Các trường hợp cho kết quả Array bất thường là các ca thai chậm phát triển trong tử cung khởi phát sớm (trước 29 tuần tuổi). Trong số đó, có 18 trường hợp có những biến thể di truyền có kích thước nhỏ (< 5 Mbs) mà phương pháp xét nghiệm NST đồ không thể phát hiện được.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các thai chậm phát triển trong tử cung theo thời điểm phát hiện

Biểu đồ 2 cho thấy, khi thống kê các ca bệnh, các ca dưới 29 tuần chiếm tỉ lệ lớn nhất (46%), nhóm khởi phát muộn trên 32 tuần chiếm 33%.

**Bảng 1. Kết quả phân tích di truyền ở những trường hợp
thai chậm phát triển trong tử cung có NST đồ và xét nghiệm SNP Array đều bất thường**

STT	Tuổi thai NST bất (tuần) thường	Kết quả xét nghiệm SNP Array	Kích thước	Dạng biến thể	Phân loại CNV	Cơ quan bất thường trên siêu âm
1	26	arr[GRCh38] 9p24.3p11.2 (208455_40937364)x4[0.6]	40.728.91Mb	CNV Tăng đoạn	LP	Hệ thần kinh
2	22	arr[GRCh38]21q11.2q22.3 (13644166_46673449)x3	33.029.28Mb	CNV Tăng đoạn	LP	Hệ tuần hoàn
3	17	arr[GRCh38] 7p22.3p21.3 (43377_9267923)x3; arr[GRCh38] 7q34q36.3(143211211_159327017) x1	Tăng 9.224.547bp, Giảm 16.115.807bp	CNV Tăng đoạn, mất đoạn	P	Hệ thần kinh, tuần hoàn
4	17	arr[GRCh38] 5q14.3q15(86404788_94277927)x 4	787.314bp	CNV Tăng đoạn	P	Hệ tuần hoàn
5	17	arr[GRCh38] 15q11.2(22582283_23380638)x1	798Kb	CNV Mất đoạn	P	Hệ thần kinh
6	17	arr[GRCh38]16q24.1q24.3 (86759049_89457942)x1	2.698.894bp	CNV Mất đoạn	P	
7	17	arr[GRCh38] 7q11.23(73263043_74830911)x1	1.567.869bp	CNV Mất đoạn	Williams - Beuren	Hệ tuần hoàn
8	21	arr[GRCh38] 13q11q34 (18862148_114342258) x3	95.480.111bp	CNV Tăng đoạn	Patau	Hệ thần kinh

Chú thích: CNV là các biến thể số bản sao, P là gây bệnh, LP là có khả năng gây bệnh

Trong số 8 trường hợp cả hai phương pháp cùng cho kết quả bất thường di truyền thì SNP Array cung cấp thêm thông tin chi tiết hơn về đặc điểm của các bất thường, có 5 CNV tăng đoạn, 4 CNV mất đoạn, 1 trường hợp bất thường trên NST số 7 có cả CNV tăng và mất đoạn, SNP array bổ sung các thông tin cụ thể hơn về khả năng CNV gây bệnh ở từng trường hợp thai chậm phát triển.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm NST đồ và Array SNP ở một vài trường hợp đặc biệt

Các yếu tố nguy cơ	Tuổi mẹ	Tuổi thai thực tế	Tuổi thai trên siêu âm	Hình thái siêu âm	Kết quả NST đồ	Kết quả SNP Array
Mẹ lớn tuổi	44	18	16 tuần 1 ngày	Thông liên thất, bất thường tư thế chi	47,XX, +18	arr[GRCh38] 18p11.32q23(136227_80255845)x3; CNV tăng 80.119.619 bp trên hầu hết nhánh dài và nhánh ngắn NST 18. CNV liên quan hội chứng Edwards.
NPT nguy cơ cao	22	19	17	Nang bạch huyết vùng cổ, nốt tăng âm buồng thất trái	Bình thường	arr[GRCh38] 15q11.2(22582283_23370622)x1. CNV mất 788.340 bp trên nhánh dài NST số 15. CNV gây bệnh.
Dày da gáy 4mm	30	14	12	Da gáy dày	Bình thường	arr[GRCh38] 8p23.3p22(1605420_16027110)x1; arr[GRCh38] 8p23.3(208049_1589006)x1; arr[GRCh38]7p22.3(43377_2571420)x3 CNV mất khoảng 15,8Mb trên nhánh ngắn NST số 8, liên quan đến dị tật tim, chậm phát triển; CNV tăng 2.528.044bp trên nhánh ngắn NST số 7, có thể liên quan Hội chứng Asperger

SNP Array đã phát hiện CNV gây bệnh ở 2 trường hợp mà Karyotype không phát hiện được, 1 trường hợp thai chậm phát triển phát hiện lúc 17 tuần có xét nghiệm NIPT nghi ngờ bất thường, karyotype cho kết quả bình thường nhưng SNP array có CNV mất đoạn trên NST số 15 và có thể gây ra bệnh xác định, 1 trường hợp thai chậm phát triển da gáy 4 mm, karyotype bình thường nhưng SNP array có CNV mất đoạn trên NST số 7 và NST số 8 liên quan tới bệnh lý chậm phát triển và hội chứng Asperger.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 153 thai nhi được chẩn đoán thai chậm phát triển trong tử cung có tuổi thai trung bình là $28,75 \pm 5,48$ tuần thai nên khả năng phát hiện sớm tình trạng chậm phát triển vẫn còn là một hạn chế vì thời điểm phát hiện tuổi thai càng muộn sẽ càng khó để thực hiện chọc ối làm xét nghiệm di truyền. Do thời điểm chẩn đoán thường vượt quá thời gian khuyến cáo để chọc ối nên trong 153 trường hợp nghiên cứu chỉ có 78 thai phụ đồng ý làm thủ thuật và thường kèm theo ít nhất một trong các chỉ định như mẹ lớn tuổi, tiền sử sinh con bất thường, siêu âm nghi ngờ có bất thường về hình thái. Theo cập nhật 2016 của tổ chức ACOG, xét nghiệm Array được khuyến cáo nên thực hiện để tìm kiếm các bất thường về di truyền khi siêu âm nghi ngờ thai có bất thường về cấu trúc, hình thái, những trường hợp tiền sử sinh con bất thường NST hay bố mẹ mang đột biến NST.⁹ Do đó, trong nghiên cứu khi các thai được chẩn đoán chậm phát triển có kèm theo một trong các yếu tố như tuổi mẹ, tiền sử hay nghi ngờ bất thường về hình thái đều được tư vấn thực hiện xét nghiệm di truyền và tỷ lệ bất thường di truyền trong những thai được chẩn đoán thai chậm phát triển trong tử cung ở nghiên cứu này là 18,3%. Tỷ lệ này tương ứng với kết quả của tác giả H. Zhu thực hiện năm 2016 (15 - 20%).³

Trong số những dạng biến dị phát hiện được, hai dạng đột biến có thể thấy bao gồm đột biến tăng đoạn và mất đoạn, các CNV với đa dạng kích thước từ nhỏ nhất là 82Kb tới lớn nhất là 59498 Kb tồn tại trên nhiều NST khác nhau tại nhiều vị trí như vùng đầu mút, vùng tâm động hay những vùng chứa gen quan trọng. Có một trường hợp mang cả hai dạng đột biến, xảy ra trên cả cánh ngắn và cánh dài của nhiễm sắc thể số 7. Có thể thấy, kích thước CNV không có vai trò quyết định trong ý nghĩa lâm sàng của biến thể mà chủ yếu dựa vào vị

trí và chức năng các gen tại đó và kích thước biến thể càng lớn thì khả năng chứa các gen quan trọng càng cao. Tuy nhiên, khi quan sát các CNV tăng đoạn và các CNV mất đoạn thì khả năng gây bệnh của các CNV mất đoạn cao hơn chứng tỏ việc mất các gen chức năng gây hậu quả nghiêm trọng hơn so với nhóm CNV tăng đoạn. Trong các dị tật được báo cáo lại, thì tam bội là dị tật phổ biến nhất ở thai được chẩn đoán trước 26 tuần và SNP có khả năng phát hiện được cả các trường hợp lệch bội hay đa bội. Phần lớn các ca bệnh được chẩn đoán đều có các bất thường về một hoặc nhiều cơ quan đi kèm trên siêu âm, trong đó chủ yếu là các bất thường ở hệ thần kinh và hệ tuần hoàn. Nghiên cứu cho thấy những bất thường về hình thái trên siêu âm khá phù hợp và tương đồng với nguy cơ biểu hiện kiểu hình tương ứng của các biến thể phát hiện từ SNP Array. Có 2 ca không mang bất thường hình thái được chẩn đoán mang biến dị di truyền dẫn đến thai chậm phát triển trong tử cung. Tăng khoảng sáng sau gáy $\geq 3,5\text{mm}$ có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ dị bội thai cũng như tăng nguy cơ mắc một số hội chứng và các khiếm khuyết cấu trúc khác. Một phân tích tổng hợp năm 2015 của tác giả Grande về việc sử dụng Array trong chẩn đoán trước sinh ở nhóm thai có khoảng sáng sau gáy tăng và NST đồ bình thường thì Array phát hiện được thêm 4% tỷ lệ bất thường ở nhóm có tăng khoảng sáng sau gáy đơn độc và thêm 7% các trường hợp bất thường ở nhóm thai có da gáy dày kèm thêm dị tật trên siêu âm.¹⁰ Các trường hợp có bất thường phát hiện trên siêu âm cho thấy có mối liên hệ giữa các tổn thương ở một số cơ quan rất dễ dẫn tới tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung và khi tiến hành kiểm tra bằng các xét nghiệm di truyền thì rõ ràng tìm được những bất thường ở các trường hợp này, một lần nữa khẳng định rõ

vai trò của Array trong tìm kiếm những nguyên nhân di truyền ở thai chậm phát triển trong tử cung. Trong nghiên cứu này, khi thực hiện song song hai xét nghiệm thì tần suất kết quả của xét nghiệm SNP Array cao hơn so với xét nghiệm karyotype cổ điển, Array tìm ra thêm 18 trường hợp mà NST đồ bỏ sót cho thấy SNP Array tăng khả năng phát hiện biến thể gây bệnh lên 7%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Antoni (2016) cho thấy xét nghiệm Array giúp tăng hiệu suất chẩn đoán thêm 6,8% so với các phương pháp cổ điển và khi xếp loại thì tỷ lệ này tăng từ 4,8% ở thai chậm phát triển trong tử cung đơn độc lên 10,5% ở thai chậm phát triển trong tử cung có bất thường cấu trúc.¹¹ Kỹ thuật SNP Array cải thiện khả năng phát hiện các bất thường di truyền so với karyotype nên việc phối hợp hai xét nghiệm sẽ tăng hiệu quả chẩn đoán trước sinh ở thai chậm phát triển trong tử cung. Nghiên cứu của tác giả Wapner RJ (2012) đã chỉ ra rằng, trong các trường hợp chẩn đoán trước sinh có xét nghiệm NST đồ bình thường Array đã cung cấp thêm 6,0% thông tin về các trường hợp có bất thường di truyền ở những ca siêu âm nghi ngờ dị tật.¹² Một nghiên cứu đoàn hệ năm 2013 của tác giả Callaway đã báo cáo rằng trong các trường hợp có kiểu nhân bình thường, Array cho thấy ít nhất 1 CNV có ý nghĩa lâm sàng trong 2,4% (295/12.362) các trường hợp thực hiện chẩn đoán trước sinh tuy nhiên vẫn còn rất ít dữ liệu cung cấp các kết quả nghiên cứu trên nhóm thai chậm phát triển trong tử cung.¹³ Ở những trường hợp có kèm thêm 1 yếu tố nguy cơ ngoài siêu âm như tính di truyền trong gia đình, có bố mẹ bất thường nhiễm sắc thể, sàng lọc NIPT dương tính thì dù Karyotype bình thường nhưng xét nghiệm Array vẫn được cân nhắc và thường xuyên trở thành lựa chọn đầu tay để kiểm định các mất đoạn nhỏ < 5Mb, các lệch bội và có thể xác định những bất thường không liên quan.¹¹ Nghiên cứu của tác giả Wapner cho thấy thêm

1,7% các bất thường được tìm ra khi làm Array ở những trường hợp mẹ lớn tuổi hay sàng lọc nguy cơ cao.¹⁴

Những thành công được ghi nhận của SNP Array trong lĩnh vực chẩn đoán trước sinh cho thấy khả năng chẩn đoán nhanh và chính xác của xét nghiệm. Nghiên cứu này đã đưa ra một phác thảo nhỏ về vai trò và giá trị của kỹ thuật, mặc dù hiện tại còn hạn chế do yếu tố chi phí tuy nhiên có thể mở rộng triển vọng trong tương lai gần. SNP array hứa hẹn sẽ trở thành một xét nghiệm đầu tay giúp chẩn đoán sớm các bất thường di truyền ở thai chậm phát triển trong tử cung giúp cung cấp thêm thông tin hỗ trợ trong việc đưa ra quyết định về hướng xử trí và theo dõi lâu dài.

V. KẾT LUẬN

Thai chậm phát triển trong tử cung hiện nay vẫn là một gánh nặng của ngành sản khoa bởi những hậu quả mà tình trạng này có thể gây ra, tuy nhiên cùng với sự phát triển của chẩn đoán hình ảnh và công nghệ xét nghiệm di truyền hiện đại có lẽ sẽ phần nào phát hiện sớm và dự báo nguy cơ những trường hợp thai chậm phát triển trong tử cung có bất thường di truyền để hỗ trợ trong theo dõi và điều trị. Từ nghiên cứu này hi vọng giá trị của siêu âm sẽ được nâng cao để tăng khả năng chẩn đoán sớm các trường hợp thai chậm phát triển giúp kịp thời thực hiện xét nghiệm di truyền và đối với những thai chậm phát triển có kèm theo bất thường về hình thái thì phương pháp SNP Array sẽ được sử dụng như một xét nghiệm đầu tay để đánh giá và tìm kiếm các nguyên nhân bất thường về di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Committee on Practice Bulletins--Gynecology A. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of

Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2001; 72 (1), 85.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 133(2), e97–e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>.

3. Zhu, H., Lin, S., Huang, L., He, Z., Huang, X., Zhou, Y., ... & Luo, Y. Application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Prenatal Diagnosis*. 2016; 36(7), 686-692.

4. Trịnh Văn Bảo, Trần Thị Thanh Hương. *Di truyền Y Học [Genetic Medicine]*, Nhà xuất bản giáo dục [Education Publisher]; 2012.

5. Dugoff L Norton M E, Kuller J A & Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM.). The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016; 215(4), B2-B9.

6. Breman A Pursley A N, Hixson, P Bi W, Ward P Bacino C A & Van den Veyver, I. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with > 1000 cases and review of the literature. *Prenatal diagnosis*. 2012; 32(4), 351-361.

7. Ganapathi M Nahum O & Levy B Prenatal diagnosis using chromosomal SNP microarrays. *Prenatal Diagnosis*. 2019; 187-205.

8. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Revenga L & Figueras F. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: a systematic

review and meta-analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2018; 44(1), 1-9.

9. Srebniak MI, Joosten M, Knapen M, Arends LR, Polak M, van Veen S, et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(4):445-52.

10. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell

11. A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46: 650–8. doi:10.1002/uog.14880.

12. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnan JB, Torchia BS, Ballif BC, Fisher AJ. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn*. 2012; 32: 986-95. doi:10.1002/pd.3943.

13. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2175–2184.

14. Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn*. 2013; 33:1119–1123.

15. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012; 367:2175–84. doi:10.1056/NEJMoa1203382.

Summary

THE EFFECTIVENESS OF SNP ARRAY IN DETECTING GENETIC ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Intrauterine growth restriction is a common and complex obstetric syndrome, which could lead to severe complications if it is related to genetic abnormalities. Early diagnosis of fetal growth restriction, as well as understanding their underlying genetic causes can be useful in monitoring and future treatment. Our research was conducted at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology, from 2021 to 2023 with the aim to determine the genetic makeup of fetal growth restriction. We utilised the descriptive retrospective research method on the set of intrauterin growth restriction case files diagnosed through ultrasound, and was instructed to perform amniotic test for further chromosomal analysis of abnormalities. Results featured 153 cases of fetal growth restriction, average gestational age 28.75 ± 5.48 weeks, 46% of cases were diagnosed with growth restriction before 29 weeks, 51% of which had amniocentesis performed. 35.89% had genetic abnormalities, the rate of genetic abnormalities in 153 cases of IUGR in this study was 18.3% and the SNP Array test found 18 more cases with abnormalities that were missed by karyotype (64.28%). Research shows that SNP Array testing is effective in finding and identifying potential genetic abnormalities in intrauterine growth restriction and should be recommended in cases of fetal growth restriction with developingrisk factors or with morphological abnormalities on ultrasound.

Keywords: Intrauterine growth retardation, chromosomal analysis, SNP array, genetic abnormalities.