

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ CỦA MẸ VÀ THAI ẢNH HƯỞNG ĐẾN NỒNG ĐỘ DNA TỰ DO CỦA THAI TRONG MÁU MẸ

Hoàng Thu Lan^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Lương¹, Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}
Nguyễn Thị Minh Ngọc², Đoàn Thị Kim Phượng^{1,2}, Đào Thị Trang^{1,2}
Nguyễn Thị Trang^{1,2}, Lê Thị Hạnh², Phạm Thị Khánh Huyền¹
Nguyễn Thị Duyên^{1,2}, Nguyễn Ngân Hà^{1,2}, Lã Đình Trung^{1,2}
Nguyễn Hữu Đức Anh^{1,2}, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

DNA tự do của thai (cffDNA) là nguyên liệu của xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn NIPT (Non-invasive prenatal testing) các lệch bội nhiễm sắc thể. Nồng độ cffDNA có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố từ phía thai phụ và thai. Phân tích các yếu tố như: tuổi mẹ, chỉ số BMI của mẹ và tuổi thai với nồng độ cffDNA. Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang, gồm 1171 thai phụ làm xét nghiệm NIPT tại Trung tâm Di truyền lâm sàng - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kết quả cho thấy độ tuổi trung bình của các thai phụ tham gia nghiên cứu là $30,22 \pm 5,61$, nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi thai phụ ≥ 30 tuổi, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). BMI trung bình của các thai phụ là $21,15 \pm 2,61$ (kg/m²), nồng độ cffDNA giảm khi nồng độ BMI của mẹ tăng ($p < 0,001$). Tuổi thai trung bình là $11,84 \pm 2,00$ tuần, nồng độ cffDNA trung bình là $8,46 \pm 2,89\%$, tăng khi tuổi thai tăng ($p < 0,05$). Như vậy, nồng độ cffDNA giảm khi BMI của mẹ tăng, tăng khi tuổi thai tăng và có xu hướng giảm khi tuổi thai phụ ≥ 30 tuổi.

Từ khóa: NIPT, cffDNA, yếu tố liên quan đến cffDNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, các xét nghiệm trước sinh được nghiên cứu ứng dụng để phát hiện sớm những bất thường thai nhi, từ đó đưa ra các biện pháp can thiệp kịp thời nhằm hạn chế các thai nhi dị tật ra đời. Các xét nghiệm trước sinh bao gồm 2 loại chính là sàng lọc trước sinh (SLTS) và chẩn đoán trước sinh. Các phương pháp sàng lọc truyền thống bao gồm các phương pháp: siêu âm thai, sàng lọc từ huyết thanh mẹ ba tháng đầu (double test) và ba tháng giữa (triple test) của thai kỳ. Các phương pháp SLTS này được

áp dụng rất phổ biến do đơn giản, dễ thực hiện, chi phí thấp, tuy nhiên, các phương pháp này có tỷ lệ dương tính giả khá cao, dẫn đến việc nhiều thai phụ phải tham gia vào chọc ối hoặc sinh thiết gai rau để thực hiện chẩn đoán trước sinh, tuy nhiên các thủ thuật này là xâm lấn nên có thể sẽ có những nguy cơ gây tai biến. Do vậy, SLTS cần có thêm những phương pháp giúp tăng tỷ lệ phát hiện, giảm tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả, giảm số thai phụ phải thực hiện các thủ thuật xâm lấn, tránh được nguy cơ ảnh hưởng đến thai phụ và thai nhi.

Xét nghiệm NIPT là xét nghiệm phân tích DNA tự do có nguồn gốc từ rau thai có trong máu mẹ (cell free fetal DNA – cffDNA). So với các xét nghiệm không xâm lấn khác, xét nghiệm NIPT sử dụng DNA lưu hành trong máu mẹ có

Tác giả liên hệ: Hoàng Thu Lan

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoangthulan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/07/2024

Ngày được chấp nhận: 26/08/2024

độ chính xác cao hơn và an toàn cho thai phụ, khắc phục được các hạn chế của phương pháp SLTS phổ biến hiện nay. NIPT đã được chứng minh là phương pháp sàng lọc trước sinh hiệu quả với tỷ lệ phát hiện các lệch bội nhiễm sắc thể thường gặp (trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, lệch bội NST giới tính) là rất cao.¹⁻³ Vì vậy, tại Việt Nam, NIPT ngày càng được nhiều thai phụ lựa chọn hơn. Tuy nhiên, nồng độ cfDNA đảm bảo đủ là rất quan trọng đến xét nghiệm, đến việc phân tích kết quả NIPT, nồng độ cfDNA theo nhiều nghiên cứu hiện nay phải đạt $\geq 4\text{ng}$.^{4,5} Do đó việc nghiên cứu, phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ DNA tự do là vấn đề cần thiết để mang lại hiệu quả cho xét nghiệm. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm phân tích một số yếu tố từ mẹ và thai ảnh hưởng đến nồng độ cfDNA như tuổi của mẹ, chỉ số BMI của mẹ và tuần tuổi thai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 1171 thai phụ làm xét nghiệm sàng lọc không xâm lấn NIPT tại Trung tâm Di truyền lâm sàng – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các hồ sơ xét nghiệm NIPT có đầy đủ về các nội dung cần thiết cho nghiên cứu như: các thông tin của thai phụ, các tiền sử thai sản, tiền sử bệnh tật, kết quả NIPT. Các thai phụ cần có các tiêu chuẩn:

- Thai phụ mang đơn thai hoặc song thai không tiêu biến.
- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đa thai (> 2) hoặc song thai tiêu biến.
- Thai phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt

ngang.

Cỡ mẫu: Tất cả các thai phụ trong thời gian nghiên cứu: 1171 thai phụ làm xét nghiệm NIPT và kết quả xét nghiệm.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

- Thu thập hồ sơ.
- Nhập dữ liệu hồ sơ.
- Phân tích dữ liệu.
- Tổng kết báo cáo kết quả: Các mẫu xét nghiệm được thực hiện với cùng một quy trình NIPT bằng phương pháp xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới NGS, trên cùng hệ thống trang thiết bị và hóa chất của hãng Illumina. Phân tích kết quả NIPT dựa vào chỉ số Zscore thu được của mỗi xét nghiệm.
 - + Z-score < 2: mẫu bình thường.
 - + $2 < \text{Z-score} < 3$: mẫu bị nghi ngờ.
 - + Z-score > 3: mẫu bệnh.
 - + Riêng trường hợp monosomy X thì Z-score < -3.

Phân tích và xử lý số liệu

Phân tích thống kê và báo cáo kết quả dựa trên phần mềm Microsoft Excel 2019 và IBM SPSS Statistics 20.

Thời gian 20 tháng: từ tháng 1/2022 đến tháng 12/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Di truyền lâm sàng - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được mã hóa và bảo mật. Cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, số liệu nghiên cứu chưa từng được công bố dưới bất kỳ hình thức nào.

Kết quả có ích cho việc xét nghiệm sàng lọc và tư vấn di truyền trước sinh.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của mẹ là $30,22 \pm 5,61$ (năm)

với tuổi nhỏ nhất là 17 và lớn nhất là 47. BMI của mẹ trung bình là $21,15 \pm 2,61$ (kg/m^2) với giá trị nhỏ nhất là 12,90 và lớn nhất là 33,98. Tuổi thai,

10,01 - 12 tuần có tỷ lệ lớn nhất (48,07%). Tuổi thai trung bình là $11,84 \pm 2,00$ (tuần), giá trị nhỏ nhất là 8,6 và lớn nhất là 23,2.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố	Phân nhóm	Số lượng (n)	Tỷ lệ theo phân nhóm (%)	Giá trị trung bình ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tuổi mẹ (tuổi)	< 20 tuổi	6	0,51	$30,22 \pm 5,61$	17	47
	20 - 24 tuổi	176	15,02			
	25 - 29 tuổi	396	33,79			
	30 - 34 tuổi	308	26,28			
	≥ 35 tuổi	285	24,40			
BMI mẹ (kg/m^2)	< 18,50	160	14,04	$21,15 \pm 2,61$	12,90	33,98
	18,50 - 22,99	751	65,79			
	23 - 24,99	153	13,42			
	≥ 25	77	6,75			
Tuổi thai (tuần)	8 - 9	12	1,03	$11,84 \pm 2,00$	8,6	23,2
	9,1 - 10	153	13,11			
	10,1 - 12	562	48,07			
	> 12	441	37,79			

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cffDNA

Bảng 2. Yếu tố tuổi mẹ và nồng độ cffDNA

Phân nhóm tuổi mẹ (tuổi)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
< 20	6	0,51	9,95	0,643
20 - 24	176	15,02	8,49	
25 - 29	396	33,79	8,53	
30 - 34	308	26,28	8,46	
≥ 35	285	24,40	8,32	
Tổng	1171	100	8,46	

Nồng độ cffDNA giảm khi tuổi thai phụ ≥ 30 tuổi. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm

khi tuổi mẹ tăng đến 24 tuổi, sau đó nồng độ cffDNA tăng nhẹ ở nhóm 25 - 29 tuổi rồi giảm dần khi tuổi mẹ tăng hơn.

Bảng 3. Chỉ số khối cơ thể (BMI) của mẹ và nồng độ cffDNA

Phân nhóm BMI mẹ (kg/m ²)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
< 18,50	160	14,04	9,36	< 0,001
18,50 - 22,99	750	65,79	8,56	
23 - 24,99	153	13,42	8,01	
≥ 25	77	6,75	6,84	
Tổng	1140	100	8,48	

Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi nồng độ BMI của mẹ tăng lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại BMI mẹ với độ tin cậy 99,9% và $p < 0,001$.

Bảng 4. Tuổi thai và nồng độ cffDNA

Phân nhóm tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	Nồng độ cffDNA nhỏ nhất (%)	Nồng độ cffDNA lớn nhất (%)	p
8 - 9	12	1,03	7,59	3,17	13,02	0,026
9,01 - 10	153	13,11	7,97	3,02	15,92	
10,01 - 12	561	48,07	8,43	3,01	19,05	
> 12	441	37,79	8,72	3,01	26,10	
Tổng	1167	100	8,47			

Nồng độ cffDNA có xu hướng tăng khi tuổi thai tăng lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại tuổi thai với $p < 0,05$.

Bảng 5. Kết quả xét nghiệm NIPT

NIPT	Nguy cơ cao		Nghi ngờ (Z-Score trong khoảng 2 - 3)		Nguy cơ thấp	
	n	%	n	%	n	%
DTBS						
T21	7	0,60	2	0,17	1162	99,14
T18	1	0,08	1	0,09	1169	99,74
T13	0	0	0	0	1171	99,91
NST khác	0	0	2	0,17	1169	99,74
Chung	8	0,68	5	0,43	1158	98,80
Không thể phát hiện			2 (0,17%)			

Có tất cả 1171 thai phụ tham gia nghiên cứu. Xét nghiệm NIPT đã phát hiện ra 8 ca NCC lệch bội NST chiếm 0,68%, trong đó có tới 7 ca NCC trisomy 21 (0,6%) và 1 ca NCC trisomy 18 (0,08%). NIPT phát hiện ra 5 ca nghi ngờ bất thường NST (tương đương 0,43%), trong đó có 2 ca nghi ngờ T21 (0,17%), 1 ca nghi ngờ T18 (0,09%) và 2 ca nghi ngờ bất thường NST khác (0,17%).

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 1171 thai phụ tự nguyện tham gia xét nghiệm NIPT. Độ tuổi trung bình của các thai phụ tham gia xét nghiệm là $30,22 \pm 5,61$ và nhóm tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất là nhóm 25 - 29 tuổi (33,79%). Đây cũng là nhóm tuổi của lứa tuổi sinh đẻ nên tập trung một số lượng lớn thai phụ tham gia sàng lọc. Nhóm tuổi 30 - 34 và nhóm ≥ 35 tuổi cũng chiếm tỷ lệ tương đối cao (26,28% và 24,40%), điều này phù hợp với nghiên cứu của Y. Hou và cộng sự năm 2019 trên 13.661 thai phụ.⁴ Độ tuổi trung bình chúng tôi nghiên cứu ở đây thấp hơn độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Thủy năm 2020 ($35,4 \pm 6,2$) và cao hơn độ tuổi trung bình của Phan Hoàng Cúc năm 2023 ($29,20 \pm 5,18$).^{2,3} Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi của thai phụ tham gia nghiên cứu sớm nhất là 17 tuổi, muộn nhất là 47 tuổi. Điều đó cho thấy NIPT ngày càng phổ biến hơn trong cộng đồng, được thực hiện ở nhiều lứa tuổi hơn. Ở nhiều quốc gia, thai phụ có tuổi trên 35 tuổi thường được tư vấn thủ thuật xâm lấn, như hút dịch ối và lấy mẫu gai rau. Tuy nhiên, nhiều thai phụ có tuổi trên 35 tuổi không sẵn sàng chấp nhận thủ thuật xâm lấn do có nguy cơ sảy thai. Vì vậy, xét nghiệm NIPT rất phù hợp đối với những thai phụ này vì nó không xâm lấn và có độ chính xác cao. Tuổi thai trung bình trong nghiên cứu là $11,84 \pm 2,00$ tuần và nhóm tuổi thai từ 10,01 - 12 tuần chiếm tỷ lệ lớn nhất 48,07%, cho thấy

đa số thai phụ thực hiện xét nghiệm NIPT khi đang mang thai quý đầu tiên. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với Phan Hoàng Cúc, tuy nhiên có sự khác biệt với báo cáo của Hà Thị Mỹ Dung với tỷ lệ thai từ 11 - 14 tuần tuổi chiếm tới 97%.^{3,6} Các nghiên cứu khác lại đưa ra tuổi thai trung bình cao hơn chúng tôi như nghiên cứu của Hou là $17,00 \pm 3,92$ (tuần), nghiên cứu của Hoàng Hải Yến 2018 là $15,2 \pm 3,1$.^{4,7} Điều đó cho thấy thời điểm tiếp cận với xét nghiệm NIPT đang dần sớm hơn. Mỗi tuổi thai lại có phương pháp sàng lọc trước sinh phù hợp như siêu âm thai, double test, triple test với giá thành thấp hơn là sự lựa chọn cho nhiều bà mẹ trước khi thực hiện NIPT. Tuy nhiên, NIPT lại có thể phát hiện sớm nhất các dị tật khi tuổi thai vẫn đang còn nhỏ, là phương pháp có độ chính xác cao ở nhiều tuổi thai khác nhau. Về chỉ số khối cơ thể (BMI) của mẹ, giá trị trung bình của BMI các thai phụ tham gia nghiên cứu là $21,15 \pm 2,61$ kg/m², đây là chỉ số bình thường của BMI. Chỉ số BMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Phan Hoàng Cúc về một số yếu tố liên quan đến nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ: Phân tích trên 6.118 mẫu huyết tương thực hiện xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (NIPT) với chỉ số BMI trung bình là $21,03 \pm 2,53$ kg/m² và nghiên cứu của Hoàng Hải Yến với chỉ số BMI trung bình là $21,19 \pm 2,47$ kg/m².¹⁵ Hầu hết các thai phụ tham gia nghiên cứu có BMI nằm trong nhóm BMI từ 18,5 - 22,99 kg/m², có tới 750 thai phụ chiếm 65,79%. Trong khi đó, nhóm có BMI ≥ 25 kg/m² chiếm tỷ lệ thấp nhất với 77 thai phụ tương đương 6,75%. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của Phan Hoàng Cúc với nhóm 18,5 - 22,99 kg/m² chiếm tỷ lệ cao nhất (68,01%) và nhóm BMI ≥ 25 kg/m² chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,4%).⁵ Nghiên cứu của Yaping Hou cũng chỉ ra rằng phạm vi BMI của mẹ là 18,5 - 24,9 kg/m² chiếm tỷ lệ cao

nhất.⁴ Ngoài ra, giá trị nhỏ nhất của BMI mẹ là 12,9 kg/m² và lớn nhất là 33,98 kg/m². Qua đó cho thấy, mặc dù phần lớn các thai phụ đều kiểm soát cân nặng rất tốt, nhưng bên cạnh đó vẫn có một số thai phụ chưa có chỉ số BMI phù hợp, đây cũng là một trong những yếu tố nguy cơ gây ra nhiều bệnh lý mà đặc biệt là ở phụ nữ mang thai, nó cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả của xét nghiệm NIPT cũng như ảnh hưởng đến nồng độ DNA tự do trong máu thai phụ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cffDNA ở các thai phụ tham gia nghiên cứu. Chúng tôi tiến hành đánh giá 2 yếu tố đến từ mẹ, bao gồm tuổi mẹ và BMI mẹ. Xét về tuổi mẹ, vẫn chưa có sự thống nhất hoàn toàn về mối liên quan giữa yếu tố tuổi mẹ với nồng độ cffDNA. Trong nhiều nghiên cứu, nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ tăng như nghiên cứu của Hou và cộng sự, Phan Hoàng Cúc, Revello và cộng sự.^{3,4,8} Nghiên cứu của Hoàng Hải Yến cũng cho thấy tuổi thai phụ có mối tương quan nghịch đến nồng độ cffDNA.¹ Nhiều báo cáo trước đây đã chứng minh vai trò của tuổi thai phụ hoặc một số yếu tố khác đối với lệch bội NST có thể ảnh hưởng đến việc thực hiện sàng lọc trước sinh bằng phân tích cffDNA. Trong khi đó, nghiên cứu của Hestand và cộng sự, Lisa Hui không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ cffDNA và tuổi mẹ.^{9,10} Kết quả bảng 2 cho thấy nồng độ cffDNA giảm khi tuổi thai phụ ≥ 30 tuổi, tuy nhiên có thể mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mặt khác, sự chênh lệch về số thai phụ tham gia nghiên cứu ở các phân nhóm theo tuổi mẹ có sự chênh lệch tương đối lớn, cao nhất là nhóm 25 - 29 tuổi chiếm 33,79%, mà nhóm < 20 tuổi và nhóm 20 - 24 tuổi chiếm lần lượt 0,51%; 15,02% là con số nhỏ hơn khá nhiều. Vì vậy, mối liên quan giữa nồng độ cffDNA và tuổi mẹ cần có sự nghiên cứu thêm để đạt được

sự đồng thuận. Bên cạnh đó, chỉ số BMI của mẹ cũng là yếu tố được nhiều tác giả quan tâm trong đánh giá mối tương quan với nồng độ DNA tự do của thai nhi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3 chỉ ra nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi nồng độ BMI của mẹ tăng lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại BMI mẹ với $p < 0,001$. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Scott và cộng sự, Phan Hoàng Cúc, Revello và cộng sự, Dar và cộng sự khi đánh giá mối liên quan giữa nồng độ cffDNA và BMI của mẹ.^{3,5,8,11,12} Tác giả Yaping Hou và cộng sự cũng chỉ ra nồng độ cffDNA trung bình ở nhóm BMI < 18,5 kg/m² là 14,54%, sau đó giảm dần và ở nhóm BMI ≥ 35 kg/m² còn 11,57%, sự khác biệt có ý nghĩa được chỉ ra khi so sánh đôi một các nhóm theo phân loại BMI.⁴ Một nghiên cứu khác tại Việt Nam của tác giả Hoàng Thị Hải Yến cũng đưa ra kết quả tương tự về mối liên quan giữa cân nặng của mẹ và nồng độ cffDNA, theo đó tác giả ghi nhận mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa 2 yếu tố này.¹ Mẹ lớn tuổi hoặc BMI cao là yếu tố nguy cơ dẫn tới các bệnh lý viêm, tăng tích lũy tế bào mỡ trong cơ thể hay tăng quá trình chết theo chương trình của tế bào, kết quả là tăng nồng độ DNA tự do của thai phụ, do đó giảm tỷ lệ DNA tự do của thai. Ngoài ra, sự giảm nồng độ cffDNA có thể liên quan đến việc tăng thể tích máu ở thai phụ béo phì dẫn đến nồng độ cffDNA bị pha loãng. Nghiên cứu của Cechuan Deng và Shanling Liu chỉ ra xu hướng giảm nồng độ cffDNA theo tuổi mẹ tăng và theo BMI mẹ tăng là do hiện tượng pha loãng một lượng cố định DNA tự do của thai trong huyết tương mẹ.¹³

Đối với các yếu tố từ thai, nghiên cứu này đánh giá các yếu tố tuổi thai theo xét nghiệm NIPT. Kết quả của chúng tôi cho thấy mối liên quan giữa tuổi thai và nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ, cụ thể là nồng độ cffDNA có

xu hướng tăng khi tuổi thai tăng lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại tuổi thai với $p = 0,026 < 0,05$. Điều này tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu như nghiên cứu của Hou và cộng sự năm 2019, nghiên cứu của Phan Hoàng Cúc năm 2023, Hoàng Hải Yến báo cáo tại Hội nghị Sản Phụ Khoa Việt Pháp năm 2018, nghiên cứu của Scott và cộng sự năm 2018.^{3-5,7,11} Wang và cộng sự phát hiện ra rằng tỷ lệ thai nhi tăng dần từ tuần thứ 10 đến tuần thứ 21 của thai kỳ, tăng mỗi tuần khoảng 0,1%. Khi thai ≥ 21 tuần, nồng độ cffDNA tăng nhanh hơn, khoảng 1% mỗi tuần.¹⁴ Nghiên cứu của Zhou và cộng sự năm 2015 báo cáo nồng độ cffDNA duy trì ổn định cho đến 21 tuần, tăng chỉ 1% trong khoảng từ 10 - 21 tuần. Sau 21 tuần, nồng độ cffDNA tăng nhanh, mỗi tuần tăng 1%. Từ sau 32 tuần, nồng độ cffDNA tăng nhiều, có thể được giải thích bởi sự tăng đột ngột thể tích của rau thai vào gần cuối thai kỳ.¹⁵ Tuy nhiên, một số nghiên cứu của Norton và cộng sự, Hestand và cộng sự báo cáo nồng độ cffDNA từ 10 - 21 tuần có tăng nhẹ, tuy nhiên không phát hiện được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, từ trên 21 tuần nồng độ cffDNA tăng nhanh và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.^{9,16} Chúng tôi nhận định rằng rau thai phát triển dần theo tuổi thai, điều này đồng thời khiến tăng lượng DNA tự do của thai được phóng thích vào trong máu mẹ, nồng độ cffDNA tăng đột ngột vào gần cuối thai kỳ, đặc biệt là sau tuần thai thứ 32 (có thể là kết quả của quá trình chuẩn bị sinh). Như vậy, nghiên cứu này của chúng tôi đã xác định được nồng độ cffDNA và mối tương quan giữa nồng độ cffDNA và tuổi thai qua các thai kỳ ở thai phụ, cho thấy nồng độ cffDNA có xu hướng tăng dần theo tuổi thai. Tuy nhiên, sự chênh lệch về số thai phụ giữa các nhóm phân loại tuổi thai khiến cho kết luận này cần được làm rõ hơn ở một thiết kế nghiên cứu khác.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ cffDNA giảm khi BMI của các thai

phụ tăng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Nồng độ cffDNA tăng khi tuổi thai tăng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Về nồng độ cffDNA và tuổi mẹ thì cần thêm những nghiên cứu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Hải Yến. Nghiên cứu giá trị của phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới phát hiện lệch bội nhiễm sắc thể thai bằng DNA thai tự do trong máu mẹ. Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. Published online 2020.

2. Đỗ Thị Thanh Thủy, Lâm Vĩnh Niên, Vũ Trần Hoài Hân, và cs. Xác định giá trị tiên đoán dương của xét nghiệm tiền sinh không xâm lấn nipt trisure trong thực hành lâm sàng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2020;489(1):172-177.

3. Phan Hoàng Cúc. Sàng lọc lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể của thai bằng xét nghiệm trước sinh không xâm lấn NIPT. Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. Published online 2023.

4. Hou Y, Yang J, Qi Y, et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction: statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening. *Hum Genomics*. 2019;13(1):62.

5. Phan Hoàng Cúc, Trịnh Thị Quế, Phạm Anh Tuấn, và cs. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ: Phân tích trên 6.118 mẫu huyết tương thực hiện xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (NIPT). *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023;528:120-126.

6. Hà Thị Mỹ Dung. Nghiên cứu tình hình sàng lọc dị tật trước sinh ở các bà mẹ mang thai đến khám và chăm sóc thai tại Trung tâm Chăm sóc sức khỏe sinh sản tỉnh Thừa Thiên Huế năm 2014-2015. *Báo Cáo đề tài nghiên cứu khoa học Tỉnh Thừa Thiên Huế*. Published online 2015.

7. Hoàng Hải Yến. Đánh giá kết quả sàng lọc trước sinh phát hiện Hội chứng Down từ

DNA thai tự do trong huyết tương mẹ. *Báo cáo tại Hội nghị Sản Phụ Khoa Việt Pháp 2018*. Published online 2018.

8. Revello R, Sarno L, Ispas A, et al. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;47(6):698-704.

9. Hestand MS, Bessem M, van Rijn P, et al. Fetal fraction evaluation in non-invasive prenatal screening (NIPS). *Eur J Hum Genet*. 2019;27(2):198-202.

10. Hui L. Noninvasive prenatal testing for aneuploidy using cell-free DNA – New implications for maternal health. *Obstet Med*. 2016;9(4):148-152.

11. Scott FP, Menezes M, Palma-Dias R, et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(14):1865-1872.

12. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, et al.

Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(5):527.e1-527.e17.

13. Deng C, Liu S. Factors Affecting the Fetal Fraction in Noninvasive Prenatal Screening: A Review. *Front Pediatr*. 2022;10(812781).

14. Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(7):662-666.

15. Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, et al. Effects of Maternal and Fetal Characteristics on Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma. *Reprod Sci*. 2015;22(11):1429-1435.

16. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;207(2):137.e1-137.e8.

Summary

RESEARCH ON SOME MATERNAL AND FETAL FACTORS AFFECTING CELL-FREE FETAL DNA

Cell-free fetal DNA (cffDNA) is the raw material for non-invasive prenatal testing (NIPT) to detect chromosomal aneuploidies. The cffDNA concentration can be affected by various factors such as pregnancy and fetus. This cross-sectional study included 1,171 pregnant women undergoing NIPT testing at the Clinical Genetics Center at Hanoi Medical University Hospital. The results showed that the average age of the study's pregnant participants was 30.22 ± 5.61 years old, and The average BMI of the pregnant women was 21.15 ± 2.61 (kg/m²), and cffDNA concentration tended to decrease as maternal BMI increased ($p < 0.001$). The average gestational age was 11.84 ± 2.00 weeks and the cffDNA concentration tended to increase as gestational age increased ($p < 0.05$). Thus, cffDNA levels decreased as maternal BMI increased and increased with gestational age. cffDNA levels tended to decline when the maternal age was ≥ 30 years.

Keywords: NIPT, cffDNA, factors affecting cffDNA.