

# GIÁ TRỊ XÉT NGHIỆM NHIỄM SẮC THỂ TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Mai Trọng Hưng, Nguyễn Thị Hương và Đinh Thúy Linh✉

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

*Trong chẩn đoán trước sinh, lập công thức nhiễm sắc thể vẫn là một xét nghiệm kinh điển, được thực hiện thường quy tại nhiều trung tâm Chẩn đoán trước sinh. Nghiên cứu nhằm mô tả các loại bất thường di truyền và đánh giá giá trị của xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể với các chỉ định chọc ối. Nghiên cứu phát hiện tỷ lệ bất thường di truyền là 11,49%, trong đó có 8,5% bất thường số lượng nhiễm sắc thể, 1,6% có bất thường cấu trúc, 1,3% các trường hợp khảm và 0,09% bất thường khác. Với 7 chỉ định chọc ối, số lượng chọc ối do bất thường hình thái trên siêu âm là cao nhất (1792 ca chiếm 54,7%) với tỷ lệ bất thường di truyền là 11,2%. Tỷ lệ bất thường di truyền cao nhất trong nhóm bố, mẹ có bất thường di truyền (38,5%). Giá trị tiên đoán dương cao nhất ở nhóm NIPT có phối hợp chỉ định (65%). Lập công thức nhiễm sắc thể vẫn là một xét nghiệm có nhiều ý nghĩa trong chẩn đoán trước sinh các bất thường di truyền.*

**Từ khóa:** Bất thường nhiễm sắc thể, lập công thức nhiễm sắc thể, chỉ định chọc ối.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất thường bẩm sinh (BTBS) là một trong các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong chu sinh và gây ra nhiều gánh nặng cho gia đình và xã hội. BTBS do rất nhiều nguyên nhân như đột biến nhiễm sắc thể (NST), đột biến gen, di truyền đa nhân tố, do môi trường... trong đó hay gặp và gây hậu quả nặng nề nhất là nguyên nhân do đột biến NST. Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra khoảng 60% các trường hợp thai lệch bội NST sẽ dẫn đến kết cục là sảy thai, thai lưu.<sup>1</sup> Các trường hợp có chỉ định chọc ối chẩn đoán trước sinh cũng có tỷ lệ bất thường NST khá cao. Theo nghiên cứu trên 15.401 thai phụ chọc ối chẩn đoán trước sinh tại Iran, tỷ lệ bất thường NST là 7,2%.<sup>2</sup> Một nghiên cứu khác ở Nhật Bản trên gần 29.000 thai phụ chọc ối trước 22 tuần thai phát hiện tỷ lệ bất thường NST là 6%.<sup>3</sup>

Tại Việt Nam, chọc hút dịch ối trong chẩn đoán trước sinh đã được triển khai những năm gần đây cho kết quả khả quan. Theo nghiên cứu của Lê Thanh Thúy và Nguyễn Duy Ánh (2009), tỷ lệ thai bất thường NST trong 438 trường hợp chọc ối là 8,2%.<sup>4</sup> Theo nghiên cứu của Trần Danh Cường và cộng sự (2018) nghiên cứu kết quả chọc ối tại bệnh viện Phụ sản Trung ương 2012-2016 cho kết quả 6,7% thai bất thường NST.<sup>5</sup>

Cùng với sự phát triển mạnh mẽ của các kỹ thuật di truyền trong những năm gần đây, kỹ thuật lập công thức NST vẫn được coi như một xét nghiệm thường quy trên dịch ối, được thực hiện rộng rãi tại các trung tâm chẩn đoán trước sinh ở Việt Nam, cho phép phát hiện các đột biến số lượng, đột biến cấu trúc, phát hiện tỷ lệ khảm thấp, đặc biệt phát hiện các dạng tái sắp xếp cân bằng NST mà các kỹ thuật hiện đại như microarray không phát hiện được. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Giá trị xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể từ dịch ối trong chẩn đoán trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội**” nhằm mục tiêu: Mô tả các

Tác giả liên hệ: Đinh Thúy Linh

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Email: drdinhlinhobgyn@gmail.com

Ngày nhận: 17/03/2025

Ngày được chấp nhận: 11/05/2025

dạng đột biến NST của thai và đánh giá giá trị xét nghiệm này đối với các chỉ định chọc ối.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### *Tiêu chuẩn chọn mẫu*

Thai phụ có chỉ định, đồng ý tham gia lấy mẫu dịch ối xét nghiệm công thức NST của thai, hồ sơ ghi chép đầy đủ thông tin.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Thai phụ có chỉ định lấy dịch ối do các bệnh lý đơn gene như Thalasemia, loạn dưỡng cơ Duchene, thoái hóa cơ tủy... các trường hợp song thai hội chứng truyền máu hoặc thiếu ối đơn thuần.

### 2. Phương pháp

#### *Thiết kế nghiên cứu*

Mô tả hồi cứu cắt ngang.

#### *Cỡ mẫu*

Cách lấy mẫu thuận tiện, cỡ mẫu: 3277 thai.

#### *Thời gian, địa điểm nghiên cứu*

- Thời gian: từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2022.

- Địa điểm: Trung tâm Chẩn đoán Trước sinh và Sàng lọc sơ sinh, Bệnh viện phụ sản Hà Nội.

#### *Chỉ số, biến số nghiên cứu*

7 chỉ số nghiên cứu bao gồm các chỉ định chọc ối:<sup>6</sup>

| STT | Chỉ số                                       | Giải thích                                                                                                     |
|-----|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính (SLHTM +) | Các trường hợp có xét nghiệm Double test hoặc Triple test nguy cơ cao.                                         |
| 2   | Tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG)              | Siêu âm thai có tăng khoảng sáng sau gáy > 3mm.                                                                |
| 3   | Mẹ lớn tuổi                                  | Thai phụ trên 35 tuổi có nguy cơ cao sinh con bất thường NST. <sup>7</sup>                                     |
| 4   | NIPT (+)                                     | Kết quả sàng lọc không xâm lấn (NIPT) nguy cơ cao.                                                             |
| 5   | Bất thường hình thái trên siêu âm            | Thai có các bất thường hình thái trên siêu âm.                                                                 |
| 6   | Bố mẹ có mang bất thường NST                 | Tiền sử bố/ mẹ có mang các bất thường NST như chuyển đoạn tương hỗ có khả năng truyền lại cho con.             |
| 7   | Tiền sử sinh con bất thường                  | Tiền sử sinh con bị hội chứng T13, T18, T21 hoặc tiền sử sinh con đa dị tật nghi ngờ có thể do bất thường NST. |

- Các biến số trong nghiên cứu: 4 dạng đột biến nhiễm sắc thể (NST) của thai.

+ Đột biến số lượng NST: là đột biến làm thay đổi số lượng NST của tế bào bao gồm lệch bội và đa bội.

+ Đột biến cấu trúc NST: là đột biến làm thay đổi cấu trúc bình thường của NST có thể đưa đến

hậu quả thêm hoặc mất vật chất di truyền (lặp đoạn hoặc mất đoạn, chuyển đoạn không cân bằng) hoặc có thể không thay đổi lượng vật chất di truyền (đảo đoạn, chuyển đoạn cân bằng).

+ Thể khảm: là tình trạng trong một cơ thể tồn tại song song hai hoặc nhiều dòng tế bào khác nhau.

+ Bất thường NST giới: Các bất thường nhiễm sắc thể giới tạo ra do sự bất thường số lượng hoặc cấu trúc của NST X và NST Y.

+ Các trường hợp khác: giả khảm, kết hợp thể khảm giữa bất thường số lượng và bất thường cấu trúc NST.

### Xử lý số liệu

Bằng phần mềm R version 4.3.2.

### Quy trình tiến hành nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu sẽ được thu thập thông tin dựa trên hồ sơ bệnh án lưu trữ tại bệnh viện.

Quy trình chọc ối tuân thủ protocol của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội: 20 ml dịch ối được lấy vào

2 ống falcon và đem đi nuôi cấy, lập công thức NST theo quy trình phòng xét nghiệm của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Kết quả được phân tích theo tiêu chuẩn ISCN 2024.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này nhằm mục đích khoa học, toàn bộ các thông tin nghiên cứu đều được bảo mật theo đúng quy định về bảo mật thông tin tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng với mục đích nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Mô tả các dạng đột biến nhiễm sắc thể của thai

**Bảng 1. Các loại bất thường NST**

| Bất thường NST      | Số lượng (n) | Phần trăm trong tổng số bất thường (%) | Phần trăm trong tổng số ca chọc ối (%) | Tổng số, n (%) |
|---------------------|--------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| Bất thường số lượng | T21          | 153                                    | 40,8                                   | 277 (8,5)      |
|                     | T18          | 48                                     | 12,8                                   |                |
|                     | T13          | 13                                     | 3,5                                    |                |
|                     | 45,X         | 13                                     | 3,5                                    |                |
|                     | 47,XXY       | 24                                     | 6,4                                    |                |
|                     | 47,XYY       | 12                                     | 3,2                                    |                |
|                     | 47,XXX       | 9                                      | 2,4                                    |                |
|                     | Tam bội      | 5                                      | 1,3                                    |                |
| Bất thường cấu trúc | 51           | 13,6                                   | 1,6                                    | 51 (1,6)       |
| Khảm                | 44           | 11,7                                   | 1,3                                    | 44 (1,3)       |
| Khác                | 3            | 0,8                                    | 0,09                                   | 3 (0,09)       |
| Tổng                | 375          | 100                                    | 11,49                                  | 375 (11,49)    |

Trong số các loại bất thường số lượng NST, T21 là loại bất thường hay gặp nhất chiếm 40.8% tổng số bất thường số lượng NST, tam bội hiếm gặp nhất chiếm 1,3% (5 ca). Hội chứng Klinefelter hay gặp nhất trong số 58 ca bất thường số lượng NST giới tính (41,4%), số ca mắc hội chứng Turner thuần chỉ có 13 ca,

tuy nhiên số lượng Hội chứng Turner khảm hay gặp hơn với 23 ca trên tổng số 44 ca khảm. 3 ca phân loại khác do có cả bất thường số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể 47,XX,+21,t(1;4)(q25;q31) hoặc bất thường số lượng nhiều cặp nhiễm sắc thể 49,XX,+14,+15,+21; và 49,XX,+14,+15,+21.

2. Mối liên quan giữa kết quả nhiễm sắc thể của thai với các chỉ định chọc ối.

Bảng 2. Kết quả karyotype theo chỉ định chọc ối

| Chỉ định (n)                 | Bất thường NST (n) |      |     |               |   |      |      | Tổng số bất thường trong nhóm, n (%) | PPV (%) | p-value* |
|------------------------------|--------------------|------|-----|---------------|---|------|------|--------------------------------------|---------|----------|
|                              | T21                | T18  | T13 | ĐBSL NST giới |   | Khảm | ĐBCT | Khác                                 |         |          |
| Mẹ lớn tuổi                  | Đơn độc            | 39   | 0   | 0             | 0 | 0    | 0    | 0                                    | 0       | 0,00024  |
|                              | Phối hợp           | 52   | 5   | 1             | 1 | 0    | 0    | 1                                    | 15,4    |          |
| Tăng KSSG                    | Đơn độc            | 16   | 1   | 1             | 0 | 0    | 0    | 1                                    | 18,8    | 0,4      |
|                              | Phối hợp           | 304  | 18  | 3             | 1 | 3    | 4    | 7                                    | 11,8    |          |
| Sàng lọc huyết thanh mẹ (+)  | Đơn độc            | 878  | 32  | 4             | 0 | 4    | 14   | 10                                   | 7,3     | 1        |
|                              | Phối hợp           | 134  | 12  | 5             | 3 | 0    | 0    | 1                                    | 14,9    |          |
| NIPT (+)                     | Đơn độc            | 242  | 19  | 1             | 1 | 29   | 17   | 7                                    | 31      | 0,8      |
|                              | Phối hợp           | 40   | 24  | 1             | 1 | 0    | 0    | 0                                    | 65      |          |
| Bất thường siêu âm hình thái | Đơn độc            | 1404 | 66  | 32            | 7 | 16   | 9    | 21                                   | 11,1    | 0,04     |
|                              | Phối hợp           | 388  | 26  | 9             | 3 | 3    | 5    | 6                                    | 13,7    |          |
| Bố mẹ có bất thường NST      | Đơn độc            | 12   | 0   | 0             | 0 | 0    | 0    | 3                                    | 33,3    | 0,001    |
|                              | Phối hợp           | 1    | 0   | 0             | 0 | 0    | 0    | 1                                    | 100     |          |
| Tiền sử sinh con bất thường  | Đơn độc            | 47   | 0   | 0             | 0 | 0    | 1    | 1                                    | 4,3     | 0,4      |
|                              | Phối hợp           | 18   | 1   | 0             | 0 | 0    | 0    | 0                                    | 5,6     |          |

\*: tính giá trị p giữa PPV của 2 nhóm đơn độc và phối hợp các chỉ định chọc ối

Theo chỉ định chọc ối, nhóm bố mẹ có bất thường NST có tỉ lệ thai bất thường cao nhất, tiếp theo là nhóm sàng lọc NIPT nguy cơ cao. Nhóm tiền sử sinh con dị tật có tỉ lệ sinh con bất thường di truyền lần sau thấp nhất. Giá trị dự báo dương cao nhất (65%) với nhóm NIPT nguy cơ cao kết hợp với bất thường khác. Các giá trị p-value giữa 2 nhóm chỉ định đơn độc và phối hợp các chỉ định có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính, nhóm bất thường siêu âm hình thái và nhóm bố mẹ có bất thường NST ( $p < 0,05$ ), các nhóm chỉ định còn lại sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong tổng số 3277 ca chọc ối, có 375 trường hợp có bất thường di truyền, chiếm 11,49%, cao hơn trong nghiên cứu của Younesie et al. (7,2% trong 14.968 ca) và nghiên cứu của Trần Danh Cường et al. (6,7% trong tổng số 11463 ca), thấp hơn so với nghiên cứu của Sha Lu et al. (15,4% trong 10.320 ca).<sup>5,8,9</sup> Các trường hợp bất thường rất đa dạng bao gồm: bất thường số lượng NST, bất thường cấu trúc NST, bất thường NST bao gồm cả số lượng và cấu trúc, các loại thể khảm và các bất thường khác.

Trong bất thường số lượng NST, hay gặp nhất là T21 với 153 ca, chiếm 40,8% trong tổng số bất thường và 4,7% trong tổng số ca chọc ối. Tỉ lệ này tương đương với nghiên cứu của Liu<sup>10</sup> và Younesei.<sup>8</sup> Bất thường số lượng nhiễm sắc thể phổ biến đứng thứ hai là T18 với 48 ca, chiếm 12,8% tổng số bất thường và 1,5% các ca chọc ối. Theo sau là hội chứng Patau với 13 ca, chiếm 3,5% tổng số bất thường và 0,4% tổng số ca chọc ối. Các kết quả này khá tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Trần Danh Cường và cộng sự tại bệnh viện Phụ sản Trung ương, trên quần thể người Việt Nam.<sup>5</sup> Trong khi đó, với quần thể người Iran, số lượng T21 và T13 tương

đương nhưng số lượng T18 thấp hơn (0,57% trong tổng số hơn 14.968 ca chọc ối).<sup>8</sup> Số ca tam bội gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là 5 ca chiếm 1,3% số bất thường di truyền và 0,2% các ca chọc ối, nhiều hơn so với nghiên cứu của Younesei trên quần thể người Iran (3/14.968 ca) và tương đương với nghiên cứu của Trần Danh Cường với 9/11.441 ca.

Bất thường NST giới cũng hay gặp ở quần thể người Việt Nam hơn so với quần thể người Iran. Nghiên cứu của chúng tôi có 13 ca hội chứng Turner, 24 ca hội chứng Klinefelter, 12 ca hội chứng Jacobs, 9 ca hội chứng Trisomy X, chiếm 15,5% tổng số các ca bất thường di truyền, trong khi nghiên cứu của Younesei chỉ phát hiện 10,61% bất thường số lượng NST giới tính. Ngoài ra, có 23 ca hội chứng Turner khảm trong tổng số 44 ca khảm. Nghiên cứu của Tuke trên gần 250.000 phụ nữ UK cũng chỉ ra tỷ lệ hội chứng Turner khảm cao hơn so với Turner thuần.<sup>11</sup>

Trong tổng số 3277 ca chọc ối, kết quả thu được 44 trường hợp khảm, trong đó có các trường hợp khảm thực sự, nhiễm tế bào mẹ trong quá trình thực hiện thủ thuật và hiện tượng giả khảm. Năm 1992, quy trình đã được chấp thuận cho các phòng thí nghiệm chẩn đoán trước sinh của New York quy định, nếu phát hiện bất thường NST chỉ ở một flask, yêu cầu phân tích từ 20 - 40 tế bào ở ít nhất một hoặc hai flask nuôi cấy độc lập khác.<sup>12</sup> Nếu một bất thường được xác định ở ít nhất hai flask nuôi cấy độc lập thì kết luận là khảm thực sự. Moertel và cộng sự cũng đề xuất định nghĩa tương tự: giả khảm được định nghĩa là bất thường di truyền được quan sát chỉ ở 1 flask duy nhất; khảm thực sự được định nghĩa là dòng tế bào bất thường được quan sát thấy ở từ 2 flask nuôi cấy độc lập trở lên; nhiễm tế bào mẹ được định nghĩa là khi dòng 46,XX chiếm tỷ lệ nhỏ trong kết quả phân lớn hiện diện dòng tế bào 46,XY.<sup>13</sup> Như vậy, nghiên cứu

của chúng tôi có 6 trường hợp giả khảm, dòng tế bào bất thường chỉ quan sát thấy ở 1 flask nuôi cấy, trong đó có 3 trường hợp giả khảm trisomy 7,8,13; một trường hợp giả khảm có bất thường cấu trúc chuyển đoạn giữa NST 5 và 15. Các trường hợp này cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu của Moertel trên 4309 ca làm karyotype. Ngoài ra, có 1 trường hợp đặc biệt khảm tứ bội 92,XXYY[20]/46,XY[30], sau khi chọc ối lại lần 2 thì xác định đây là một thai bình thường có karyotype 46,XY. Nguồn gốc của các giả khảm này được giả thuyết rằng do dòng tế bào bất thường có nguồn gốc từ tế bào lá nuôi hoặc là đột biến mới phát sinh trong nuôi cấy do quá trình tự sửa chữa lỗi sai trong phân chia tế bào “trisomic or disomic rescue”.<sup>14</sup> Ngoài ra, có 5 trường hợp được xem như nhiễm tế bào mẹ theo định nghĩa của Moertel, 6 trường hợp khảm giữa dòng 45,X và dòng 46,XY cho biểu hiện kiểu hình rộng từ nam giới bình thường cho tới nữ giới có biểu hiện của hội chứng Turner.

Bất thường cấu trúc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng rất đa dạng: 11 ca chuyển đoạn hòa hợp tâm, 7 ca mất đoạn, 2 ca thêm đoạn, 2 ca chèn thêm đoạn, 1 ca có nhiễm sắc thể marker, 1 trường hợp isochromosome 18p (NST đều có 1 cánh ngắn), 1 trường hợp có tái sắp xếp NST số 1: 46,XY,rec(1)dup(1q)inv(1)(p36.2q41); 4 trường hợp có nguồn gốc từ chuyển đoạn nhiễm sắc thể của bố/mẹ, còn lại là các chuyển đoạn tương hỗ. Như vậy trong chẩn đoán trước sinh, các trường hợp thai phát hiện bất thường cấu trúc NST, chỉ định lập công thức nhiễm sắc thể cho bố mẹ là vô cùng quan trọng nhằm xác định nguồn gốc biến thể ở thai và tư vấn di truyền cho các lần sinh sau. Xét nghiệm công thức NST có thể phát hiện được tái sắp xếp cân bằng NST mà các kỹ thuật hiện đại như microarray, CNV không thể phát hiện được. Từ kết quả karyotype của bố mẹ mang chuyển đoạn cân bằng giúp tư vấn về tỷ

lệ tái lập việc sinh con có bất thường di truyền ở các lần sinh sau.

Nhìn vào bảng 2, chỉ định chọc ối do bất thường siêu âm hình thái là phổ biến nhất với 1792 ca, chiếm 54,7% tổng số ca chọc ối, sau đó tới số ca sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính do từ 2017 đến 2021 xét nghiệm NIPT vẫn chưa phổ biến như hiện nay. Các tỷ lệ này cũng phù hợp với nghiên cứu của Trần Danh Cường và cộng sự tại Việt Nam.<sup>5</sup> Tiền sử bố mẹ có bất thường NST tới chọc ối có số lượng thấp nhất (11 ca) nhưng lại có tỷ lệ thai bất thường cao nhất so với các nhóm chỉ định khác.

Trong nhóm chỉ định chọc ối do mẹ lớn tuổi, nếu chỉ đơn độc do mẹ tuổi cao > 35 thì tỷ lệ thai bất thường là rất thấp, nghiên cứu của chúng tôi là không có trường hợp nào. Nghiên cứu của Younesei, tỷ lệ bất thường di truyền trong nhóm thai phụ cao tuổi là 1:29 - 1:28 với cỡ mẫu là 15.401.<sup>8</sup> Sự sai khác này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và văn hóa Việt Nam ít sinh con khi phụ nữ lớn tuổi. Tuy nhiên, khi phối hợp chỉ định mẹ lớn tuổi với các chỉ định khác thì tỷ lệ bất thường khoảng 8%. Phần trăm bất thường giữa nhóm chỉ có tuổi mẹ cao và nhóm phối hợp có giá trị dự báo dương khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,00024$ . Như vậy, cần thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả chẩn đoán trước sinh ở những phụ nữ lớn tuổi đơn độc mà không kèm theo thai kì có bất thường gì khác.

Với chỉ định chọc ối do tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG) đơn độc, trị số dự báo dương còn cao hơn chỉ định phối hợp giữa tăng KSSG và các chỉ định khác (18,8% vs 11,8%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Các ca có tăng KSSG phối hợp phát hiện số ca Hội chứng Down khá cao (6%). Tóm lại, tăng KSSG vẫn được coi như một chỉ điểm có giá trị trong sàng lọc hội chứng Down.

Mặc dù số lượng ca chọc ối do sàng lọc huyết thanh mẹ nguy cơ cao gần chiếm 1/3 tổng số ca chọc ối, tuy nhiên giá trị dự báo dương không cao (7,3% với nhóm đơn độc và 14,9% với nhóm phối hợp). Như vậy, gần 93% thai phụ có sàng lọc huyết thanh nguy cơ cao phải trải qua cuộc chọc ối “oan”, ảnh hưởng đến tinh thần, tổn kém tiền bạc và thời gian. Khi phối hợp với các bất thường khác, giá trị dự báo dương tăng lên gấp 2 lần so với chỉ có sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính. Cùng là xét nghiệm sàng lọc nhưng hiện nay NIPT đã phổ biến hơn rất nhiều so với sàng lọc huyết thanh mẹ với giá trị dự báo dương cao hơn double test và triple test tới hơn 4 lần.

Đặc biệt, trường hợp chỉ định NIPT nguy cơ cao phối hợp với bất thường khác, giá trị dự báo dương lên tới 65%, cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi và cao hơn 2 lần so với chỉ định NIPT đơn độc. Tuy nhiên, so sánh giữa 2 nhóm chỉ định NIPT đơn độc và phối hợp thì cũng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,8$ . Như vậy, trong tương lai cần có thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả của xét nghiệm NIPT tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội do thời gian thực hiện nghiên cứu này bệnh viện mới triển khai nên vẫn còn hạn chế và số người tham gia nghiên cứu (282 thai phụ).

Chỉ định chọc ối do bất thường hình thái trên siêu âm là hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Đặc biệt giá trị dự báo dương của nhóm chỉ định phối hợp cao hơn hẳn so với nhóm đơn độc chỉ có bất thường trên siêu âm một cách có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,04$ . Điều đó cho thấy càng nhiều yếu tố bất thường trên thai càng gợi ý tới một tình trạng bất thường di truyền kèm theo và cần thiết để chọc ối chẩn đoán trước sinh. Khâu tư vấn trước và sau khi chọc ối rất quan trọng để thai phụ và gia đình bớt lo lắng và hiểu được ý nghĩa của việc chẩn đoán trước sinh. Tỷ lệ bất gặp của Hội chứng

Down cũng cao hơn ở nhóm phối hợp chỉ định so với nhóm đơn độc (6,7% vs 4,7%), tỷ lệ khản ở nhóm phối hợp cũng cao gấp đôi so với nhóm đơn độc chỉ định (1,2% vs 0,6%). Có 5 trường hợp bất thường khác là 4/5 trường hợp đa bội (3 ca là 69,XXX và 1 ca 69,XXY) và một ca có bất thường số lượng NST ở nhiều cặp 49,XX,+14,+15,+21. Trường hợp bất thường số lượng ở nhiều cặp NST là rất hiếm, thai này có đa dị tật và không có tim, lâm sàng rất nặng nề. Như vậy có thể thấy là các trường hợp bất thường ở nhiều cặp nhiễm sắc thể sẽ gây mất cân bằng bộ gen lớn, hậu quả dẫn đến bất thường ở nhiều cơ quan của thai.

Trường hợp bố mẹ có mang bất thường NST là 13 ca trong nghiên cứu của chúng tôi. Sáu trường hợp bố/mẹ có mang chuyển đoạn cân bằng NST, bao gồm: 46,XY,t(6;21)(p23;q22); 45,XX,der(13;14)(q10;q10); 46,XX,t(5;14)(p15;q13); 46,XX,t(1;5)(q42;q13); 46,XY,t(9;11)(q12;p11.2) và 46,XY,t(5;14)(q35;q22), thì 4 trường hợp thai cũng mang bất thường cấu trúc NST. Như vậy, nếu bố mẹ có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể, khả năng di truyền cho con là khá cao. Mẹ có mang bất thường NST giới cũng khá hay gặp, nghiên cứu của chúng tôi có 3 ca mẹ là hội chứng Trisomy X, 2 trường hợp mẹ có khản Turner (45,X/46,XX) lần lượt với 10% và 17% dòng 45,X và 1 trường hợp mẹ khản 45,X/47,XXX (21% 45,X) đều có thai khỏe mạnh bình thường. Như vậy, các trường hợp khản với dòng 45,X tỉ lệ thấp và hội chứng Trisomy X vẫn có khả năng sinh con tự nhiên. Một trường hợp có NST marker thai nhi cũng giống mẹ có nhiễm sắc thể marker. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, tỷ lệ con có nhiễm sắc thể marker di truyền từ mẹ cao gấp 2 lần từ cha.<sup>15</sup> Theo đó, 75% các trường hợp có nhiễm sắc thể marker từ bố mẹ khỏe mạnh sẽ không có triệu chứng lâm sàng, trong khi đó nếu là đột biến mới phát sinh, 75% sẽ có biểu hiện

trên lâm sàng. Nguồn gốc của các nhiễm sắc thể marker lành tính chủ yếu từ nhiễm sắc thể 15, trong khi nguồn gốc của NST marker gây bệnh hay có nguồn gốc từ NST 8, 12, 18.<sup>15,16</sup>

Tiền sử sinh con bất thường cũng có chỉ định chọc ối chẩn đoán trước sinh. Nghiên cứu của chúng tôi có 65 trường hợp như vậy, tuy nhiên tỉ lệ phát hiện bất thường di truyền không cao (5%). Nếu có phối hợp các chỉ định trong nhóm này, thì khả năng thai có bất thường di truyền cũng cao hơn nhưng giá trị dự báo dương không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm này. Hơn nữa, cần làm rõ nguyên nhân gây dị tật các lần sinh trước để lên kế hoạch phù hợp cho những lần sinh sau bằng có thai tự nhiên hoặc sàng lọc tiền phôi để tăng khả năng sinh ra những em bé khỏe mạnh.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã tổng kết kết quả chẩn đoán trước sinh 6 năm tại Bệnh viện Phụ sản bằng phương pháp lập công thức NST cho thấy đột biến số lượng NST là bất thường di truyền hay gặp nhất với tỉ lệ 11,49%. Mặc dù hiện nay có rất nhiều kĩ thuật sinh học phân tử và tế bào hiện đại, nhưng karyotype vẫn là kĩ thuật có nhiều giá trị trong chẩn đoán trước sinh các bất thường di truyền ở thai nhi, đặc biệt là các trường hợp tái sắp xếp cân bằng NST. NIPT là một xét nghiệm sàng lọc có chỉ số dự báo dương về bất thường di truyền cao nhất trong các xét nghiệm sàng lọc với 31% trong nhóm chỉ có NIPT dương tính và 65% trong nhóm phối hợp chỉ định.

## LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các nhân viên y tế làm việc tại Phòng Di truyền tế bào, Trung tâm Chẩn đoán và Sàng lọc Trước sinh và Sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

Chúng tôi xin cam kết rằng trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu và viết bài báo này, không có bất kỳ xung đột lợi ích nào ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tất cả các dữ liệu, kết quả nghiên cứu và thông tin được trình bày trong bài báo là minh bạch và khách quan, không bị tác động bởi bất kỳ yếu tố bên ngoài nào.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *The BMJ*. 2015; 351: h5949. doi:10.1136/bmj.h5949.
2. Younesi S, Taheri Amin MM, Hantoushzadeh S, et al. Karyotype analysis of amniotic fluid cells and report of chromosomal abnormalities in 15,401 cases of Iranian women. *Sci Rep*. 2021; 11:19402. doi:10.1038/s41598-021-98928-3.
3. Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, et al. Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations. *J Hum Genet*. 2015; 60(3): 133-137. doi:10.1038/jhg.2014.116.
4. Ánh ND, LTT. Nhận xét về kỹ thuật lấy mẫu nước ối để nuôi cấy và kết quả xử trí các thai bất thường nhiễm sắc thể tại Bệnh Viện Phụ sản Trung Ương và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ 1/2008 đến 6/2009. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2016; 61(1): 45–50.
5. Tran CD, Nguyen VB, Bui MXT, Hoang LNT, Ngo AT, Ngo TV. Genetic Analysis for Prenatal Diagnosis via Amniocentesis at Vietnam National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 2012 to 2016. *Res Obstet Gynecol*. 2018; 6(2): 32-36.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Current ACOG Guidance. <https://www.acog.org/advocacy/policy-priorities/non-invasive-prenatal-testing/current-acog->

guidance. Published April 2025. Accessed April 24, 2025.

7. Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, et al. 571: Advanced maternal age as a sole indicator for genetic amniocentesis: "Risk-benefit" analysis based on a large database. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(6): S165. doi:10.1016/j.ajog.2007.10.595.

8. Younesi S, Taheri Amin MM, Hantoushzadeh S, et al. Karyotype analysis of amniotic fluid cells and report of chromosomal abnormalities in 15,401 cases of Iranian women. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 19402. doi:10.1038/s41598-021-98928-3.

9. Lu S, Kakongoma N, Hu W sheng, et al. Detection rates of abnormalities in over 10,000 amniotic fluid samples at a single laboratory. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023; 23(1): 102. doi:10.1186/s12884-023-05428-5.

10. Liu Y, Sun XC, Lv GJ, Liu JH, Sun C, Mu K. Amniotic fluid karyotype analysis and prenatal diagnosis strategy of 3117 pregnant women with amniocentesis indication. *J Comp Eff Res.* 12(6): e220168. doi:10.57264/cer-2022-0168.

11. Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med.* 2019; 21(4): 877-886. doi:10.1038/s41436-018-0271-6.

12. Hsu LY, Kaffe S, Jenkins EC, et al. Proposed guidelines for diagnosis of chromosome mosaicism in amniocytes based on data derived from chromosome mosaicism and pseudomosaicism studies. *Prenat Diagn.* 1992; 12(7): 555-573. doi:10.1002/pd.1970120702.

13. Moertel CA, Stupca PJ, Dewald GW. Pseudomosaicism, true mosaicism, and maternal cell contamination in amniotic fluid processed with in situ culture and robotic harvesting. *Prenat Diagn.* 1992; 12(8): 671-683. doi:10.1002/pd.1970120808.

14. Hsu LYF, Benn PA. Revised guidelines for the diagnosis of mosaicism in amniocytes. *Prenat Diagn.* 1999; 19(11): 1081-1090. doi:10.1002/(SICI)1097-0223(199911)19:11<1081::AID-PD682>3.0.CO;2-Z.

15. Liehr T. Familial small supernumerary marker chromosomes are predominantly inherited via the maternal line. *Genet Med.* 2006; 8(7): 459-462. doi:10.1097/00125817-200607000-00011.

16. Bartsch O, Loitzsch A, Kozlowski P, Mazauric ML, Hickmann G. Forty-two supernumerary marker chromosomes (SMCs) in 43 273 prenatal samples: chromosomal distribution, clinical findings, and UPD studies. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13(11): 1192-1204. doi:10.1038/sj.ejhg.5201473.

## Summary

# DIAGNOSTIC UTILITY OF AMNIOTIC FLUID KARYOTYPING IN PRENATAL DIAGNOSIS AT HANOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Conventional karyotyping remains a fundamental and routinely utilized cytogenetic assay in prenatal diagnostic centers. This study aims to illustrate chromosomal abnormalities and assess the diagnostic utility of karyotyping in cases undergoing amniocentesis based on various clinical indications. The detection rate was 11.49%, including 8.5% with numerical chromosomal abnormalities, 1.6% with structural chromosomal abnormalities, 1.3% with mosaicism, and 0.09% with other genetic abnormalities. Among the seven indications for amniocentesis, the highest number was abnormal ultrasound findings (1,792 cases, 54.7%) with a chromosomal aberration rate of 11.2%. The highest detection rate was observed in parents with genetic abnormalities (38.5%). The highest positive predictive value was found in the NIPT combined with the other indication group (65%). In conclusion, karyotyping remains a highly significant test for detecting chromosomal aberrations in prenatal diagnosis.

**Keywords:** Chromosomal aberration, karyotyping, amniocentesis indications.