

SÀNG LỌC TRƯỚC SINH CHO LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ 21,18,13 Ở THAI ĐÔI BẰNG XÉT NGHIỆM NIPT

Phạm Minh Đức¹, Trịnh Thị Quế², Nguyễn Bá Sơn²,
Phạm Anh Tuấn², Trần Hiền²,
Vũ Thị Phương Nhung², Hoàng Thị Ngọc Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của xét nghiệm NIPT trong sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể 21,18,13 ở thai song sinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 490 thai phụ mang song ≥ 9 tuần, thực hiện xét nghiệm NIPT sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể số 13,18 và 21 tại Hệ thống Y tế MEDLATEC từ 1/1/2022 đến 31/12/2023. **Kết quả:** 490 thai phụ mang hai thai được đưa vào nghiên cứu trên tổng số 59.676 mẫu NIPT, chiếm tỷ lệ 0,82%. Tỷ lệ lấy lại mẫu là 4,49% (22/490). Tỷ lệ không ra kết quả là 0,41% (2/490). Trong 488 trường hợp có kết ra kết quả NIPT, 2 trường hợp NIPT nguy cơ cao Trisomy 21 (0,41%) (2/488), không có các trường hợp nguy cơ cao Trisomy 18 và Trisomy 13. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương của xét nghiệm NIPT là 100%. Dương tính giả và âm tính giả là 0%. **Kết luận:** Xét nghiệm NIPT là một xét nghiệm sàng lọc hiệu quả nên được sàng lọc bắt thường di truyền Trisomy 21, Trisomy 18 và Trisomy 13 cho thai phụ mang song thai.

Từ khóa: sàng lọc trước sinh, NIPT, thai đôi

SUMMARY

PRENATAL SCREENING FOR TRISOMY 21, 18, 13 IN TWIN PREGNANCY USING NIPT

Objective: The value of NIPT in screening for trisomy 21, 18, 13 in twin pregnancy. **Subjects and Methods:** A retrospective, cross-sectional study was conducted on 490 pregnant women with twins ≥ 9 weeks gestation who underwent NIPT screening for trisomy 13, 18, and 21 at MEDLATEC Healthcare System from January 1, 2022 to December 31, 2023. **Results:** A total of 490 pregnant women with twins were included in the study out of 59,676 NIPT samples, accounting for 0.82%. The resampling rate was 4.49% (22/490). The no-call rate was 0.41% (2/490). Among 488 cases with NIPT results, 2 cases of high-risk NIPT for Trisomy 21 (0.41%) (2/488), and no cases of high-risk Trisomy 18 and Trisomy 13. The sensitivity, specificity, and positive predictive value of NIPT test were 100%. False positives and false negatives were 0%. **Conclusion:** NIPT is an effective screening test that should be used to screen for Trisomy 21, Trisomy 18, and Trisomy 13 in pregnant women with twins.

Keywords: prenatal screening, NIPT, twin pregnancy

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Xét nghiệm – Hệ thống Y tế MEDLATEC

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9/04/2024

Ngày phản biện khoa học: 19/04/2024

Ngày duyệt bài: 10/05/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây, xu hướng tuổi bố mẹ tăng khi thụ thai cũng làm tăng việc sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (thụ tinh ống

nghiệm IVF, bơm tinh trùng vào buồng tử cung IUI, sử dụng phác đồ kích trứng...). Những yếu tố trên cũng làm tăng tỷ lệ song thai, đa thai.

Song thai hay đa thai là một trong những yếu tố nguy cơ cao cho thai kỳ, do đó xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn và độ chính xác cao là vô cùng ý nghĩa với các trường hợp đa thai hay song thai. Xét nghiệm xác định các chất hoá sinh có trong huyết thanh mẹ đã được ứng dụng từ những năm 1984 để sàng lọc một số hội chứng di truyền lệch bội nhiễm sắc thể. Tuy nhiên, phương pháp sàng lọc truyền thống trên không khuyến cáo cho sàng lọc các trường hợp đa thai. Các phương pháp sàng lọc truyền thống với đơn thai có giá trị tiên đoán dương tính thấp (PPV), giá trị PPV với hội chứng Down là 2,2-3,6%¹, do đó dẫn đến tỷ lệ cao can thiệp thủ thuật xâm lấn (chọc hút dịch ối hoặc sinh thiết gai rau) để xác định bất thường di truyền. Khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn có thể dẫn tới các tai biến, biến chứng gây sảy thai, thai lưu. Hơn nữa, với các trường hợp song thai khi thực hiện các thủ thuật trên khó khăn hơn khi thực hiện ở đơn thai, có thể dẫn đến lấy mẫu cùng thai, gây bỏ sót mẫu, có thể làm tăng tỷ lệ tai biến, biến chứng sảy thai, thai lưu nhiều hơn so với thực hiện ở đơn thai.

Từ những năm 2010, xét nghiệm NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing) đã tạo bước đột phá trong sàng lọc bất thường di truyền trước sinh. Nguyên lý xét nghiệm NIPT dựa trên phân tích DNA tự do của rau thai (cffDNA) phóng thích vào tuần hoàn máu mẹ cho độ chính xác cao (độ nhạy và giá trị tiên đoán dương với hội chứng Down lần lượt là 98,8% và 91,8%²), cải thiện nhược điểm của phương pháp sàng lọc truyền thống. Hiệp hội

Di truyền Hoa Kỳ (ACMG) đã khuyến nghị xét nghiệm NIPT sàng lọc cho thai đôi các bất thường di truyền trisomy 21, trisomy 18 và trisomy 13.³ Tuy nhiên phân tích NIPT dành cho song thai có các yếu tố khó khăn hơn phân tích đơn thai khi lượng DNA của thai nhi trong tuần hoàn máu mẹ là tổng hoà của 2 thai phóng thích do đó gây khó khăn khi phân tích cũng như tăng âm tính giả và dương tính giả. Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá xét nghiệm NIPT trong song thai với sàng lọc lệch bội của nhiễm sắc thể 21,18,13. Vì những yếu tố trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: **“Đánh giá giá trị của xét nghiệm NIPT trong sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể 21,18,13 ở thai song sinh”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Trong 59.576 thai phụ thực hiện sàng lọc trước sinh bằng xét nghiệm NIPT tại hệ thống y tế MEDLATEC trong khoảng thời gian từ 1/1/2022 đến 31/12/2023, thu được 490 thai phụ tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Các thai phụ mang thai đôi ≥ 9 tuần, được xác định bằng phương pháp siêu âm, thực hiện xét nghiệm gói NIPT TWIN tại hệ thống y tế MEDLATEC, có nồng độ cffDNA $\geq 3,5\%$

Tiêu chuẩn loại trừ

- Thai phụ mất một thai trước khi làm xét nghiệm
- Thai phụ có tiền sử truyền máu, ghép tạng, điều trị tế bào gốc, xạ trị, hóa trị.
- Thai phụ được cho trứng, mang thai hộ.
- Thai phụ có lệch bội nhiễm sắc thể.
- Thai phụ mắc bệnh ung thư ác tính.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang. Mỗi thai phụ tham gia nghiên cứu được lấy mẫu máu tĩnh mạch 8-10 ml. Mẫu máu được tách cfDNA chuẩn bị thư viện trên hệ thống máy MGI-SP100 và giải trình tự gen dựa trên hệ thống máy MGI-SEQ 200. Dữ liệu giải trình tự gen được Jingke phân tích. Phạm vi xét nghiệm sàng lọc phát hiện 3 hội chứng Trisomy 13 (hội chứng Patau), Trisomy 18 (hội chứng Edwards), Trisomy 21 (hội chứng Down).

Xử lý số liệu: Phân tích, thống kê và báo cáo kết quả dựa trên phần mềm Microsoft Excel 365 và IBM SPSS Statistics 27.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 1/1/2022 đến 31/12/2023 đã có 59.576 xét nghiệm NIPT được thực hiện, thu nhận mẫu từ hệ thống của Medlatec trên toàn Việt Nam. Trong đó, 490 ca thai song sinh được xác định bằng siêu âm tại thời điểm lấy mẫu máu xét nghiệm, chiếm tỷ lệ 0,82%

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi thai phụ ở nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi thai phụ trung bình	30,33 ± 5,37 (năm)
Tuổi thai phụ nhỏ nhất	17 (năm)
Tuổi thai phụ lớn nhất	48 (năm)
Nhóm thai phụ <35 tuổi	382 (77,96%)
Nhóm thai phụ ≥35 tuổi	108 (22,04%)

Nhận xét: Tuổi thai phụ phân bố từ 17 tuổi (tuổi nhỏ nhất) đến 48 tuổi (tuổi lớn nhất). Độ tuổi trung bình của thai phụ là 30,33 ± 5,37 tuổi. Độ tuổi thai phụ trong nghiên cứu chủ yếu ở nhóm có độ tuổi dưới 35 tuổi (382/490, chiếm tỷ lệ 77,96%). Nhóm thai phụ ≥ 35 tuổi chiếm tỷ lệ 22% (108/490)

Bảng 3.2. Tuổi thai tại thời điểm lấy mẫu xét nghiệm

Tuổi thai (tuần)	Số lượng	Tỷ lệ %
9	103	21
10	104	21.2
11	100	20.4
12	119	24.3
13	39	8
14	12	2.4
15	6	1.2
16	4	0.8
18	1	0.2
20	1	0.2
22	1	0.2
Tổng	490	100
Tuổi thai trung bình	10,99± 1,66	

Nhận xét: Tuần thai trung bình tại thời điểm lấy mẫu xét nghiệm là $10,99 \pm 1,66$. Tuần thai làm xét nghiệm tập trung chủ yếu ở những tuần thai sớm (9, 10, 11, 12 tuần). Tuổi thai phổ biến nhất làm xét nghiệm NIPT là 12 tuần. Với trường hợp lại, tuần thai được tính tại thời điểm lấy mẫu lại có kết luận kết quả NIPT.

Bảng 3.3. Tỷ lệ xét nghiệm NIPT phải lấy lại mẫu

Tuần thai	Số lượng mẫu lấy lại (mẫu)	Tỷ lệ lấy lại theo từng tuần thai (%)
9	5	4,85
10	7	6,73
11	5	5
12	4	3,36
13	0	0
14	1	8,3
Tổng	22	4,49

Nhận xét: Trong 490 thai phụ mang song thai thực hiện xét nghiệm NIPT thì có 22 trường hợp cần lấy lại mẫu máu mẹ để thực hiện lại xét nghiệm. Số lượng mẫu tập trung ở tuần thai ≤ 12 tuần. Số lượng lớn nhất là 10 tuần với 7 mẫu lấy lại. Tuy nhiên tỷ lệ lấy lại mẫu theo từng tuần thai khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 3.4. Đặc điểm nồng độ ADN tự do của rau thai (cffDNA) đôi

Nồng độ cffDNA	Tỷ lệ %
Nồng độ cffDNA trung bình	$17,76 \pm 5,09$
Nồng độ cffDNA nhỏ nhất ra kết quả	3,90
Nồng độ cffDNA lớn nhất ra kết quả	29,60

Nhận xét: Trong 488 ca có kết quả NIPT, nồng độ cffDNA thấp nhất có thể phân tích và có kết quả trả được ghi nhận trong nghiên cứu là 3,9%. Nồng độ trung bình là $17,76\% \pm 5,09\%$. Nồng độ lớn nhất là 29,06%.

Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm NIPT ở thai đôi

	Nguy cơ cao	Nguy cơ thấp	Tổng mẫu
Trisomy 21	2	486	488
Trisomy 18	0	488	488
Trisomy 13	0	488	488

Nhận xét: Trong 490 thai phụ thực hiện xét nghiệm NIPT, 2 trường hợp không ra được kết quả (bao gồm đã lấy lại mẫu) chiếm tỷ lệ 0,41%. Trong 488 trường hợp có kết quả của xét nghiệm NIPT, 2 /488 trường hợp có kết luận thai nguy cơ cao Trisomy 21, chiếm tỷ lệ 0,41% (2/488). Không phát hiện trường hợp nguy cơ cao Trisomy 13, Trisomy 18.

Bảng 3.6. Giá trị xét nghiệm sàng lọc NIPT

	Mắc bệnh	Không mắc bệnh
Âm tính	0	486
Dương tính	2	0

Nhận xét: Trong 488 trường hợp có kết quả xét nghiệm NIPT, 2 trường hợp song thai tự nhiên có hai bánh rau và 2 buồng ối có kết luận nguy cơ cao Trisomy 21, đã thực hiện thủ thuật chọc hút lấy dịch ối để làm xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ và mỗi trường hợp

song thai đều phát hiện được một thai bị hội chứng trisomy 21 thuần và một thai bình thường. Những trường hợp kết quả NIPT nguy cơ thấp đã được theo dõi đến khi sinh và hiện tại vẫn chưa phát hiện trường hợp âm tính giả nào.

Bảng 3.7. Mối liên quan tuổi mẹ và lệch bội nhiễm sắc thể trên thai đôi

Tuổi mẹ	NIPT nguy cơ cao	NIPT nguy cơ thấp	Tổng
≥35	1	106	107
<35	1	380	380
Tổng	2	486	488

Nhận xét: 488 trường hợp có kết quả xét nghiệm NIPT được chia làm 2 nhóm theo đặc điểm tuổi mẹ. Nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể (Trisomy 21) là 0,93% (1/107) và có cao hơn so với nhóm tuổi mẹ < 35 (0,26%, 1/381)

Bảng 3.8. Mối liên quan đặc điểm thai và lệch bội nhiễm sắc thể

	NIPT nguy cơ cao	NIPT nguy cơ thấp	Tổng
Thai tự nhiên	2	272	274
Thai IVF	0	214	214
Tổng	2	486	488

Nhận xét: Trong 488 trường hợp NIPT có kết quả, thai đôi được tạo ra bằng phương pháp IVF là 214/488 chiếm tỷ lệ 43,85%. Song thai bằng phương pháp thụ thai tự nhiên là 274/488, chiếm tỷ lệ 56,14%. Các ca NIPT nguy cơ cao Trisomy 21 đều là các thai tự nhiên. Không ghi nhận NIPT nguy cơ cao đối với thai IVF.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi bố mẹ xu hướng ngày càng cao trong xã hội dẫn đến xu hướng sử dụng các biện pháp hỗ trợ sinh sản vì vậy tỷ lệ mang thai đôi ngày càng tăng. Trong 59.576 thai phụ thực hiện xét nghiệm NIPT tại hệ thống y tế Medlatec từ 1/1/2022 đến 31/12/2023 có 490 (0,82%) thai phụ mang thai song sinh được đưa vào khảo sát trong nghiên cứu của

chúng tôi. 490 thai phụ được xác định đang mang song thai bằng phương pháp siêu âm hình ảnh thai và tuổi thai được xác định tại thời điểm lấy mẫu từ 9 tuần 0 ngày trở lên. Hiện nay NIPT đã được công nhận độ nhạy, độ đặc hiệu cao và phạm vi xét nghiệm rộng. NIPT xuất hiện từ những năm 2010, có giá trị lâm sàng và đã thay đổi phác đồ sàng lọc trước sinh. Tuy nhiên, hiện nay vẫn còn ít nghiên cứu về giá trị của xét nghiệm NIPT với song thai và phạm vi xét nghiệm còn hẹp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá độ đặc hiệu và độ nhạy với NIPT đối với song thai với phạm vi xét nghiệm sàng lọc 3 hội chứng bất thường số lượng nhiễm sắc thể hay gặp là hội chứng Down (trisomy 21), hội chứng Edward (trisomy 18), hội chứng Patau (trisomy 13). Kết quả xét nghiệm được ra với

“nguy cơ cao” hay “nguy cơ thấp” và “không ra kết quả”

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 488/490 trường hợp xét nghiệm NIPT thành công, có kết luận “nguy cơ cao” hay “nguy cơ thấp”. Trong đó, 2 trường hợp song thai có kết quả nguy cơ cao với trisomy 21, chiếm tỷ lệ 0,41% (2/488), không có trường hợp nguy cơ cao với Trisomy 18 và Trisomy 13. 2 trường hợp nguy cơ cao với trisomy 21 được thực hiện chẩn đoán trước sinh với thủ thuật chọc hút dịch ối làm xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ từ tế bào ối và mỗi trường hợp song thai đều phát hiện được một thai bị hội chứng trisomy 21 thuần và một thai bình thường. Tỷ lệ của Trisomy 21 trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu Sparks và cộng sự (trong 77.279 thai đôi, 182 trường hợp có ít nhất 1 thai Trisomy 21).⁴ Kết quả chẩn đoán trước sinh của 2 trường hợp có kết quả trên từng trường hợp song thai là một thai mang hội chứng trisomy 21 thuần và 1 thai có bộ nhiễm sắc thể bình thường. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy của xét nghiệm với trisomy 21 là 100%, giá trị tiên đoán dương là 100%. Trong quá trình dõi chưa phát hiện âm tính giả, do đó độ đặc hiệu của xét nghiệm NIPT trong nghiên cứu là 100%. Hiệu quả của xét nghiệm NIPT trong thai đôi với Trisomy 21 trong nghiên cứu tương đồng với báo cáo của Nancy C Rose và cộng sự vào năm 2022 với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 98,80% và 99,96%.² Nghiên cứu của Yueqiu Tan và cộng sự năm 2016, 565 thai đôi được khảo sát, độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương là 100%.⁵

Độ tuổi thai phụ trong nghiên cứu phân bố từ 17 tuổi đến 48 tuổi. Độ tuổi trung bình của thai phụ là $30,33 \pm 5,37$. Phần lớn thai phụ <35 tuổi, chiếm tỷ lệ 77,96% (382/490) và thai phụ ≥ 35 tuổi là 22,04% (108/490). Để đánh giá yếu tố tuổi mẹ ảnh hưởng đến kết quả NIPT và bất thường nhiễm sắc thể, chúng tôi thống kê 488 trường hợp có kết quả xét nghiệm NIPT thành 2 nhóm: tuổi mẹ < 35 tuổi và nhóm thai phụ có tuổi ≥ 35 tuổi. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể (Trisomy 21) ở nhóm thai phụ ≥ 35 tuổi là 0,94% (1/107), ở nhóm thai phụ <35 tuổi là 0,26% (1/381). Tỷ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể ở nhóm thai phụ cao lớn tuổi là cao hơn. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi phù hợp các nghiên cứu cho rằng tỷ lệ sinh con bất thường số lượng nhiễm sắc thể sẽ tăng theo tuổi mẹ bao gồm cả thai đơn và thai đôi.

Ngày nay, các phương pháp hỗ trợ sinh sản ngày được áp dụng rộng rãi. Thai đôi được hình thành nhờ sử dụng phương pháp hỗ trợ sinh sản thụ tinh ống nghiệm là 214/490 chiếm tỷ lệ 43,67%. Song thai hình thành bằng phương pháp thụ thai tự nhiên (bao gồm các trường hợp có sử dụng biện pháp kích trứng hoặc/và thủ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung) là 276/490, chiếm tỷ lệ 56,33%. Qua nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ mang thai song sinh có phương pháp hỗ trợ sinh sản chiếm tỷ lệ cao và có sẽ tăng với xu hướng xã hội sinh con muộn. Các ca NIPT nguy cơ cao Trisomy 21 đều là các thai được hình thành bởi phương pháp thụ thai tự nhiên. Không ghi nhận NIPT nguy cơ cao đối với thai sử dụng phương pháp hỗ trợ sinh sản thụ tinh ống nghiệm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu

của Wenqian Yu và cộng sự với tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở 2 nhóm là tương đương.⁶ Sự khác biệt có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế và số lượng phôi thai được sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể tiền làm tổ (PGT-A). Kết quả sàng lọc phôi ảnh hưởng đến quyết định có cấy phôi hay không và giảm tỷ lệ phôi bất thường thể tuần hoặc thể khảm ở tế bào phát triển thành bánh rau. Sàng lọc phôi bỏ sót các trường hợp đột biến mới phát sinh sau cấy phôi và bất thường khảm ở tế bào phát triển thành phôi thai.

Theo một số báo cáo, nồng độ cffDNA của thai đôi cao hơn so với mang thai đơn, nhưng sự đóng góp cá nhân từ mỗi thai nhi thấp hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mẫu máu lấy từ máu tĩnh mạch của thai phụ với lượng 8-10 ml và điều kiện tuổi thai từ 9 tuần 0 ngày trở lên, tuần thai trung bình là $10,99 \pm 1,66$ tuần. Tuổi thai nhỏ nhất là 9 tuần, tuổi thai lớn là 22 tuần. Tuổi thai phổ biến nhất thực hiện xét nghiệm NIPT là 12 tuần (119/490; 24,9%). Nồng độ cffDNA thấp nhất có thể phân tích kết luận kết quả là 3,9%. Nồng độ cffDNA cao nhất là 29,60%. Nồng độ cffDNA trung bình thu được là $17,76\% \pm 5,09\%$. Với điều kiện trên, tỷ lệ lấy mẫu lại 4,49% (22/490) ở tuần thai lớn hơn (cách 2 tuần từ thời điểm lấy mẫu lần 1). Tỷ lệ thành công sau khi lấy mẫu lại là 20/22 (90,91%). Tỷ lệ thất bại (không kết luận) là 2/490 (0,41%). Kết quả của nghiên cứu tương đương với nghiên cứu của Yueqi Tan và cộng sự (tỷ lệ lấy lại là 3,2% và tỷ lệ thất bại là 0,9%) trên NIPT thai đôi⁵. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng lấy lại mẫu tập trung ở tuần thai nhỏ hơn 12 tuần.

Tuy nhiên tỷ lệ lấy lại mẫu theo từng tuần thai khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Do vậy, xét nghiệm NIPT hoàn toàn có thể thực hiện ở những tuần thai sớm (9 tuần trở đi) có thể đảm bảo được được nồng độ cffDNA để phân tích và không ảnh hưởng đến tỷ lệ lấy lại mẫu. Số lượng mẫu lấy lại lớn khi thai ≤ 12 tuần có thể giải thích do lượng mẫu thực hiện NIPT ở những tuần thai này lớn hơn hoặc cần một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn.

2 trường hợp không ra kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi do yếu tố lượng cffDNA thấp sau khi lấy lại mẫu nên không thể phân tích kết quả. Trường hợp 1, mẫu lần 1 được lấy máu vào lúc thai 10 tuần 0 ngày, phân tích lần 1 có kết quả cffDNA là 2,53%, được lấy lại mẫu sau 10 ngày và phân tích lượng DNA là 3,15%. Trường hợp 1 có đặc điểm lâm sàng, thai IVF 2 phôi do vô sinh thứ phát không rõ nguyên nhân, thai phụ không có tiền sử bệnh lý, BMI là 27,5 tại thời điểm làm NIPT. Thai phụ ở mức tiền béo phì theo phân loại của WHO hoặc béo phì độ I theo Hiệp hội đái đường các nước châu Á (IDI & WPRO) được áp dụng cho người châu Á. Quá trình mang thai không phát hiện bất thường, 2 trẻ sinh ra khỏe mạnh chưa phát hiện bình thường. Nhiều nghiên cứu công bố mẹ thừa cân, béo phì ảnh hưởng đến nồng độ cffDNA hay chỉ số BMI của mẹ tỷ lệ nghịch với nồng độ cffDNA.⁷ Giả thuyết đưa ra khi mẹ có chỉ số BMI cao có khối lượng tuần hoàn lớn do đó lượng cffDNA phóng thích vào tuần hoàn máu mẹ được pha loãng.

Trường hợp thứ 2, thai phụ có tiền sử sản khoa PARA 1011, đã sinh 1 con khỏe mạnh, thai lưu 1 lần chưa rõ nguyên nhân. Thai phụ

có hỗ trợ phương pháp bơm tinh trùng trong buồng tử cung, được 2 thai 2 bánh rau, 2 buồng ối, thai phụ thực hiện xét nghiệm lần đầu là 10 tuần 5 ngày có cffDNA là 1,08% được lấy lại sau 2 tuần và cffDNA thu được là 2,03%. Siêu âm tại thời điểm lấy mẫu có kết luận theo dõi ối ít, chưa phát hiện bất thường hình thái. Sau thời gian lấy lại mẫu NIPT, 1 thai lưu, 1 thai chưa phát hiện bất thường. Thai phụ sinh non lúc thai 34 tuần. Hiện tại, trẻ sinh ra khoẻ mạnh. Trong quá trình mang thai, thai phụ được sử dụng thuốc duphaston (dydrogesteron 10 mg) 2 viên/ngày và tiêm lovenox (heparin trọng lượng phân tử thấp). Heparin trọng lượng phân tử thấp có vai trò chống đông thường được một số bác sĩ sử dụng trong trường hợp thai lưu thai sảy nhiều lần. Heparin có ảnh hưởng đến nồng độ cffDNA của thai nhi trong máu mẹ. Heparin có thể kết hợp với bạch cầu trong máu mẹ để gây ra tăng hiện tượng các tế bào chết theo chu trình. Do đó lượng cfDNA của mẹ trong tuần hoàn tăng, nồng độ cffDNA sẽ bị giảm. Hạn chế của nghiên cứu là chưa thể xác định nguyên nhân thai lưu trong trường hợp này. Tuy nhiên, hiện tượng thai bất thường cũng ảnh hưởng đến khả năng phóng thích cffDNA. Các nghiên cứu cũng cho thấy, thai trisomy 21 có tăng phóng thích cffDNA, ngược lại thai trisomy 18, trisomy 13 hoặc monosomy X sẽ giảm phóng thích cffDNA vào trong tuần hoàn máu mẹ.⁸

Xét nghiệm NIPT phân tích DNA tự do trong tuần hoàn máu mẹ, trong đó bao gồm DNA tự do của rau thai phóng thích và DNA tự do từ tế bào của mẹ. Do đó NIPT ngoài có thể phát hiện các bất thường di truyền của

thai nhi, cũng có thể phát hiện các bất thường của mẹ. Tuy nhiên, các yếu tố của mẹ cũng ảnh hưởng nhiều đến nồng độ cffDNA. Theo nghiên cứu Danielius et al, 2020, nồng độ cffDNA tăng theo tuổi thai. Tuy nhiên nồng độ cffDNA của các thai phụ theo tuần thai không giống nhau giữa người. Ngoài các yếu tố được phân tích ở 2 trường hợp trên, các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến nồng độ cffDNA như các bệnh lý đã biết hoặc chưa biết như ung thư, có các khối u, mẹ bị bệnh lý tự miễn, trong cơ thể mẹ có một số DNA lạ: truyền máu, ghép tạng, nhiễm virus đợt cấp.... Nguyên nhân từ phía đơn vị làm xét nghiệm (chất lượng mẫu không tốt: mẫu vỡ hồng cầu, huyết thanh đục, hạn chế của nguyên lý kỹ thuật giải trình tự, hiệu suất của máy móc). Do đó, thai phụ cần được tư vấn rõ trước, trong và sau khi làm xét nghiệm NIPT. Từ phân tích nguyên nhân không ra kết quả xét nghiệm NIPT, thai phụ có thể được tư vấn lấy lại mẫu khi tuần thai lớn hơn, thay thế bằng phương pháp sàng lọc hoá sinh truyền thống. Thậm chí, một số nguyên cứu cho thấy tăng tỷ lệ nguy cơ bất thường di truyền khi thực hiện NIPT không ra kết quả, do đó được khuyến cáo thực hiện thủ thuật chẩn đoán trước sinh.

V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm NIPT là một xét nghiệm sàng lọc hiệu quả với nhiều ưu điểm, không phụ thuộc vào tuổi thai phụ, có thể thực hiện ở tuần thai sớm, đặc biệt cho độ nhạy, độ đặc hiệu cao và dương tính giả, âm tính giả thấp. Xét nghiệm NIPT được ACMG khuyến cáo để sàng lọc thai đôi cho các lệch bội NST 13,18,21 thay thế cho các xét nghiệm sàng

lọc truyền thống (double test, triple test). Xét nghiệm NIPT có thể thực hiện từ tuần thai thứ 9 trở lên với nồng độ cffDNA lớn hơn 3,5%. Kết quả NIPT bị tác động bởi yếu tố từ mẹ, bánh rau và phôi thai do đó nên được khác thác lâm sàng và tư vấn di truyền trước khi làm xét nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al.** First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353(19):2001-2011. doi:10.1056/NEJMoa043693
2. **Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, et al.** Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genet Med.* 2022;24(7):1379-1391. doi:10.1016/j.gim.2022.03.019
3. **Dungan JS, Klugman S, Darilek S, et al.** Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(2). doi:10.1016/j.gim.2022.11.004
4. **Sparks TN, Norton ME, Flessel M, Goldman S, Currier RJ.** Observed Rate of Down Syndrome in Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1127-1133. doi:10.1097/AOG.0000000000001690
5. **Tan Y, Gao Y, Lin G, et al.** Noninvasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies with treatment of assisted reproductive techniques (ART) in a single center. *Prenat Diagn.* 2016;36(7): 672-679. doi:10.1002/pd.4837
6. **Yu W, Lv Y, Yin S, et al.** Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019; 19(2): 189-196. doi:10.1080/14737159.2019.1562906
7. **Gazdarica J, Forgacova N, Sladeczek T, et al.** Insights into non-informative results from non-invasive prenatal screening through gestational age, maternal BMI, and age analyses. *PLOS ONE.* 2024;19(3):e0280858. doi:10.1371/journal.pone.0280858
8. **Grace MR, Hardisty E, Dotters-Katz SK, Vora NL, Kuller JA.** Cell-Free DNA Screening: Complexities and Challenges of Clinical Implementation. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71(8): 477-487. doi:10.1097/OGX.0000000000000342