

# 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)

Phan Hoàng Cúc<sup>1</sup>, Trịnh Thị Quế<sup>2</sup>, Phạm Anh Tuấn<sup>2</sup>,  
Nguyễn Bá Sơn<sup>2</sup>, Luyện Thị Thanh Nga<sup>2</sup>, Trần Hiền<sup>2</sup>,  
Dương Thùy Anh<sup>2</sup>, Hoàng Thị Ngọc Lan<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mối liên quan của các yếu tố tuổi mẹ, BMI mẹ, tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả NIPT với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ (cffDNA).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 6.118 thai phụ mang thai đơn  $\geq 8$  tuần, thực hiện xét nghiệm NIPT đánh giá lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể của thai tại Hệ thống Y tế Medlatec trong năm 2022.

**Kết quả:** Tuổi mẹ trung bình là  $29,20 \pm 5,18$  (năm), BMI mẹ trung bình là  $21,03 \pm 2,53$  ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) và tuổi thai trung bình là  $11,02 \pm 1,97$  (tuần). Đa số thai phụ có quá trình thụ thai là tự nhiên hoặc IUI (diễn ra trong cơ thể mẹ) (96,09%). Dựa theo kết quả NIPT, thai có giới tính là nữ cao hơn so với nam (58,03% so với 41,97%). Nồng độ cffDNA trung bình là  $13,27 \pm 4,02\%$ . Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ tăng ( $p=0,006$ ), giảm khi BMI mẹ tăng ( $p<0,001$ ), tăng khi tuổi thai tăng ( $p<0,001$ ). Nồng độ cffDNA trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có kiểu thụ thai tự

nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ), ( $13,31 \pm 4,01\%$  so với  $12,33 \pm 4,08\%$ ;  $p<0,001$ ) và cao hơn ở nhóm thai có giới tính là nữ xét theo kết quả NIPT ( $13,54 \pm 3,61\%$  so với  $12,91 \pm 4,48\%$ ;  $p<0,001$ ).

**Kết luận:** Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ và BMI mẹ tăng, có xu hướng tăng khi tuổi thai tăng. Nồng độ cffDNA trung bình cao hơn ở nhóm thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) và ở nhóm thai có giới tính nữ xét theo kết quả NIPT.

**Từ khóa:** NIPT, DNA tự do của thai, yếu tố liên quan đến cffDNA

## SUMMARY

### FACTORS AFFECTING CELL-FREE DNA CONCENTRATION: STATISTICAL ANALYSIS OF 6,118 MATERNAL PLASMAS FOR NON- INVASIVE PRENATAL SCREENING (NIPT)

**Objective:** To evaluate the relationship of factors such as maternal age, maternal BMI, gestational age, conception type and fetal sex according to NIPT results with the cell-fetal free DNA concentration (cffDNA).

**Subjects and methods:** Retrospective cohort, cross-sectional study of 6118 singleton pregnant women  $\geq 8$  weeks, performing NIPT testing for evaluating aneuploidy of 23 fetal chromosome pairs) at Medlatec Health System in 2022.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Xét nghiệm – Hệ thống Y tế Medlatec

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: [hoangthingoclan@hmu.edu.vn](mailto:hoangthingoclan@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 24/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 11/05/2023

Ngày duyệt bài: 08/06/2023

**Results:** The mean maternal age is  $29.20 \pm 5.18$  (years), mean maternal BMI is  $21.03 \pm 2.53$  ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) and mean gestational age is  $11.02 \pm 1.97$  (weeks). The majority of pregnant women have the process of conception in the uterus (96.09%). Based on NIPT test results, percentage of female fetal sex is higher than male, 58.03% compared to 41.97%. The mean cffDNA concentration is  $13.27 \pm 4.02$  (%). The concentration of cffDNA tends to decrease with increasing of maternal age ( $p=0.006$ ), decrease with increasing of maternal BMI ( $p<0.001$ ) and increase with increasing of gestational age ( $p<0.001$ ). The cffDNA concentration is statistically higher in the natural pregnancy/IUI group (intrauterine conception), ( $13.31 \pm 4.01\%$  vs  $12.33 \pm 4.08\%$ ;  $p<0.001$ ) and in the female fetal sex pregnancy group according to NIPT results ( $13.54 \pm 3.61\%$  vs  $12.91 \pm 4.48\%$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The concentration of cffDNA tends to decrease with increasing maternal age and maternal BMI, and increase with increasing gestational age. The mean cffDNA concentration was higher in the intrauterine conception group (natural pregnancy/IUI) and in female fetal sex group according to NIPT results.

**Keywords:** NIPT, cell-free fetal DNA, factors affecting cffDNA

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CfDNA (cell-free DNA) là những đoạn DNA kích thước ngắn có nguồn gốc từ quá trình chết theo chương trình, hoại tử tế bào hoặc do hoạt động bài tiết. Trong huyết tương phụ nữ mang thai, ngoài DNA tự do của chính bản thân người mẹ thì còn tồn tại một lượng DNA tự do có nguồn gốc từ rau thai hay còn gọi là cff-DNA (cell free fetal DNA). Nồng độ cffDNA trên tổng lượng DNA tự do trong máu mẹ vào khoảng 10% và có thể phát hiện được từ tuần thứ 5 của thai kỳ [1]. Một trong những ứng dụng quan trọng nhất của cffDNA đó là xét nghiệm

trước sinh không xâm lấn (Non-invasive prenatal testing – NIPT). Lý do phổ biến nhất của việc không trả kết quả xét nghiệm này là nồng độ cffDNA trong máu mẹ thấp dưới 2-4%. Nồng độ DNA tự do của thai thấp dẫn tới những sai sót trong việc phiên giải kết quả, như không đủ lượng DNA để khớp với dữ liệu tham chiếu hoặc gây ra sai sót trong tính toán điểm Z-score dẫn tới NIPT âm tính giả [2].

Một số yếu tố có liên quan đến nồng độ cffDNA trong máu mẹ đã được đề cập đến bao gồm các yếu tố từ mẹ như tuổi mẹ, chỉ số khối cơ thể (BMI) mẹ, chủng tộc, tiền sử dùng thuốc,... và các yếu tố từ thai như tuổi thai, có thai tự nhiên hay hỗ trợ sinh sản, đơn thai và đa thai,... Việc đánh giá các mối liên quan này cũng giúp đánh giá kết quả của xét nghiệm NIPT một cách có hiệu quả hơn. Nghiên cứu về mối tương quan giữa các yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai tuy đã được thực hiện ở nhiều quốc gia trên thế giới, tuy nhiên, tại Việt Nam đây vẫn là một hướng nghiên cứu mới. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá mối liên quan của các yếu tố tuổi mẹ, BMI mẹ, tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả NIPT với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 6.118 thai phụ thực hiện xét nghiệm NIPT tại hệ thống Medlatec trong năm 2022.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các thai phụ mang thai đơn  $\geq 8$  tuần, thực hiện hiện gói xét nghiệm NIPT pro (đánh giá lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể của thai).

**Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Thai phụ mang đa thai hoặc mất một thai trong đa thai.

- 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

**Phương pháp thực hiện:** Mẫu được tách chiết DNA và chuẩn bị thư viện PCR bằng

bộ hóa chất MGIEasy Cell-free DNA Library Prep Set. Sau đó, tiến hành giải trình tự gen bằng bộ hóa chất Universal Sequencing Reaction Set Kit G50 SM FCL.

**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.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu (n=6.118)**

STT	Yếu tố	Phân nhóm	Số lượng (N)	Tỷ lệ theo phân nhóm (%)	Giá trị trung bình (X±SD)	Giá trị lớn nhất	Giá trị nhỏ nhất
1	Tuổi mẹ (năm)	<18 tuổi	13	0,21	29,20±5,18	52	15
		18-24 tuổi	1.109	18,13			
		25-29 tuổi	2.345	38,33			
		30-34 tuổi	1.629	26,63			
		≥35 tuổi	1.022	16,70			
2	BMI mẹ (kg/cm <sup>2</sup> )	≤18,50	836	13,66	21,03±2,53	39,06	13,32
		18,50-22,99	4.161	68,01			
		23-24,99	729	11,92			
		25-29,99	352	5,75			
		≥30	40	0,65			
3	Tuổi thai (tuần)	<12	4.381	71,61	11,02±1,97	30,70	8,00
		12-17,99	1.658	27,10			
		18-21,99	64	1,05			
		≥22	15	0,25			
4	Kiểu thụ thai	Tự nhiên/UII (trong cơ thể mẹ)	5.879	96,09			
		IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ)	239	3,91			
5	Giới tính thai theo kết quả NIPT	Nam	2.564	41,97			
		Nữ	3.550	58,03			
6	Nồng độ cffDNA trung bình (%)				13,27±4,02	37,63	3,04

**Nhận xét:** Về tuổi mẹ, các thai phụ tham gia nghiên cứu được chia thành 5 nhóm. Độ tuổi trung bình là  $29,20 \pm 5,18$  (năm) với tuổi lớn nhất là 52 và nhỏ nhất là 15. Trong đó, nhóm tuổi 25-29 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,33%) với 2.345 người, tiếp sau đó là 30-34 tuổi với 1.629 người chiếm 26,63%. Nhóm tuổi <18 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 13 thai phụ, tương đương 0,21%. Chỉ số khối cơ thể (BMI) của mẹ cũng được phân loại thành 5 nhóm, nhóm có BMI 18,50-22,99 ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) chiếm tỷ lệ cao nhất (68,01%) với 4.161 thai phụ, trong khi đó BMI  $\geq 30$  ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) chiếm tỷ lệ thấp nhất với 0,65%. BMI trung bình của nhóm nghiên cứu là  $21,03 \pm 2,53$  ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ), với giá trị lớn nhất là 39,06 và nhỏ nhất là 13,32. Tuổi thai được chia thành 4 nhóm, đa số có tuần thai <12 tuần (chiếm 71,61% tương đương 4.381 người). Tuổi thai

$\geq 18$  tuần chiếm tỷ lệ thấp với 64 thai phụ (1,05%) ở nhóm 18-21,99 (tuần) và 15 thai phụ (0,25%) ở nhóm  $\geq 22$  tuần. Tuổi thai trung bình là  $11,02 \pm 1,97$  (tuần), giá trị lớn nhất là 30,70 và nhỏ nhất là 8,00. Kiểu thụ thai được phân loại thành hai nhóm tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) hay IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ). Đa số đối tượng tham gia nghiên cứu có thai tự nhiên/IUI với 5.879 thai phụ chiếm 96,09%. Về giới tính thai theo kết quả xét nghiệm NIPT, giới tính là nữ chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam, 58,03% so với 41,97%. Về nồng độ cffDNA trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu, giá trị trung bình là  $13,27 \pm 4,02\%$  với nồng độ lớn nhất là 37,63% và nhỏ nhất là 3,04%.

### 3.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ

**Bảng 3.2: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm tuổi mẹ (năm tuổi)**

Phân nhóm tuổi mẹ (năm tuổi)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Nhóm 1 (<18)	12,58	0,006
Nhóm 2 (18-24)	13,45	
Nhóm 3 (25-29)	13,39	
Nhóm 4 (30-34)	13,23	
Nhóm 5 ( $\geq 35$ )	12,88	

**Nhận xét:** Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ tăng lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại tuổi mẹ với độ tin cậy 99% và  $p=0,006$ .

**Bảng 3.3: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm BMI mẹ ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )**

Phân nhóm BMI mẹ ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Nhóm 1 ( $\leq 18,50$ )	14,41	<0,001
Nhóm 2 (18,50-22,99)	13,45	
Nhóm 3 (23-24,99)	12,12	
Nhóm 4 (25-29,99)	11,19	
Nhóm 5 ( $\geq 30$ )	10,31	

**Nhận xét:** Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi giá trị 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 3.4: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm tuổi thai (tuần)**

Phân nhóm tuổi thai (tuần)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Nhóm 1 (<12)	12,99	<0,001
Nhóm 2 (12-17,99)	13,98	
Nhóm 3 (18-21,99)	14,04	
Nhóm 4 (≥22)	14,49	

**Nhận xét:** 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 mẹ với độ tin cậy 99,9% và  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.5: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả xét nghiệm NIPT**

Yếu tố	Phân nhóm	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Kiểu thụ thai	Tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ)	13,31±4,01	<0,001
	IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ)	12,33±4,08	
Giới tính thai theo kết quả NIPT	Nam	13,54±3,61	<0,001
	Nữ	12,91±4,48	

**Nhận xét:** Nhóm có kiểu thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) có nồng độ cffDNA trung bình cao hơn so với nhóm có kiểu thụ thai IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% và  $p < 0,001$ . Về giới tính thai theo kết quả NIPT, thai nữ có nồng độ cffDNA trung bình cao hơn so với thai nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% và  $p < 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Phân tích và đánh giá DNA tự do của thai trong máu mẹ (cffDNA) là yếu tố chính giúp đưa đến kết quả của xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (NIPT). Các yếu tố có liên quan đến nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ được chia thành yếu tố từ mẹ và yếu tố từ thai. Với 6.118 thai phụ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đưa ra mối liên quan giữa năm yếu tố với nồng độ cffDNA xét trên nhóm đối tượng là người Việt Nam, bao gồm tuổi mẹ, BMI mẹ, tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo NIPT.

#### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi của phần lớn đối tượng tham gia nghiên cứu nằm trong hai nhóm 25-29 và 30-34 tuổi, điều này tương ứng với độ tuổi kết hôn và sinh sản của phụ nữ Việt Nam hiện nay. Về chỉ số khối cơ thể hay giá trị BMI mẹ, đa số thai phụ tập trung ở nhóm có chỉ số bình thường (18,5-22,99 kg/cm<sup>2</sup>). Mặt khác, tuổi thai trung bình của đối tượng nghiên cứu là 11,02±1,97, phù hợp với một trong những ý nghĩa quan trọng của xét nghiệm NIPT là giúp sàng lọc trước sinh sớm trong quý đầu tiên của thai kỳ. Các giá trị về tuổi mẹ và BMI mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yaping Hou năm 2019, với các giá trị lần lượt là 32,00±5,50 (tuổi) và 22,00±3,18 (kg/cm<sup>2</sup>). Trong khi đó, tuổi thai trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Hou, nghiên cứu được thực hiện tại Trung Quốc đã đưa ra tuổi thai trung bình là 17,00±3,92 (tuần), điều này phần nào cho thấy thời điểm tiếp cận với xét nghiệm NIPT đang dần sớm hơn. Bên cạnh

đó, đa số trường hợp có quá trình thụ thai diễn ra trong buồng tử cung, chiếm 96,09%. Điều này có thể được lý giải do xét nghiệm NIPT đang ngày càng phổ biến và có thể được thực hiện rộng rãi ở nhiều đối tượng chứ không còn tập trung ở một số nhóm thai phụ đặc biệt như IVF/ICSI. Mặt khác, về tỷ lệ nam và nữ dựa theo kết quả xét nghiệm NIPT, chúng tôi cũng đưa ra tỷ lệ khá tương đồng nhau.

#### **4.2. Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ**

Nghiên cứu tiền hành đánh giá hai 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. Với nhiều nghiên cứu, nồng độ cffDNA được phát hiện là giảm khi tuổi mẹ tăng [1], [3]. Trong khi đó, một số nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ với yếu tố tuổi mẹ [4], vì vậy nghiên cứu thêm về mối liên quan này là điều cần thiết. Dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình nồng độ cffDNA có xu hướng giảm dần khi tuổi mẹ tăng, sự khác biệt giữa các nhóm tuổi mẹ có ý nghĩa thống kê với  $p=0,006$ . Bên cạnh đó, chỉ số BMI của mẹ cũng là một yếu tố nhận được sự quan tâm của nhiều tác giả trong đánh giá mối tương quan với nồng độ DNA tự do của thai. Hầu hết các nghiên cứu chỉ ra nồng độ cffDNA giảm khi BMI của mẹ tăng [1], [3]. Với kết quả nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.3, chúng tôi cũng đưa ra kết luận tương tự với  $p<0,001$  khi so sánh nồng độ cffDNA trung bình giữa các nhóm phân loại BMI mẹ. Tác giả Yaping Hou và cộng sự cũng chỉ ra, nồng độ cffDNA trung bình ở nhóm  $BMI \leq 18,5 \text{ kg/cm}^2$  là 14,54%, sau đó giảm dần và ở nhóm

$BMI \geq 35 \text{ kg/cm}^2$  còn 11,57%, sự khác biệt có ý nghĩa được chỉ ra khi so sánh đôi một các nhóm theo phân loại BMI [1]. Mẹ lớn tuổi hoặc có 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 làm tăng nồng độ DNA tự do nói chung trong huyết tương người mẹ. Điều này dẫn tới tăng mẫu số trong việc tính toán tỷ lệ DNA tự do có nguồn gốc từ thai trên tổng số DNA tự do có trong máu mẹ. Các nghiên cứu chỉ ra xu hướng giảm nồng độ cffDNA theo tuổi mẹ tăng và đặc biệt hơn theo BMI mẹ tăng là do hiện tượng pha loãng một lượng cố định DNA tự do của thai trong huyết tương của mẹ, nơi mà DNA tự do của mẹ tăng [5], [6].

Đối với các yếu tố từ thai, nghiên cứu đánh giá các yếu tố tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả xét nghiệm NIPT. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy mối liên quan giữa tuổi thai và nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ, cụ thể là tuổi thai càng cao thì nồng độ cffDNA càng tăng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các nhóm tuổi thai với  $p<0,001$ . Điều này tương đồng so với kết quả của nhiều nghiên cứu đã có trên thế giới [1], [5]. Rau thai phát triển dần theo tuổi thai và đồng thời cũng tăng lượng DNA tự do được phóng thích vào trong máu mẹ, đó là nguyên nhân dẫn tới mối liên quan này. Tác giả Eric Wang và cộng sự năm 2013 đã chỉ ra ở thai khoảng 10 tuần, nồng độ cffDNA trung bình là 10,2%, sau đó tăng khoảng 0,1% mỗi tuần cho tới tuần 21 của thai kỳ. Khi thai  $\geq 21$  tuần, tốc độ tăng của nồng độ cffDNA nhanh hơn, trung bình khoảng 1%/tuần [4].

Về kiểu thụ thai, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) có nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ

cao hơn so với nhóm thụ thai IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ) với  $p < 0,001$ . Sự khác biệt này tương đồng với nghiên cứu của Timothy J Lee và cộng sự năm 2018 trên 4.633 thai tự nhiên và 992 thai IVF. Tác giả chỉ ra nồng độ cffDNA trung bình của hai nhóm lần lượt là 11,90% và 10,30%, giá trị  $p = 0,005$  [7]. Kết quả này cho thấy, có thể một số yếu tố của quá trình thụ thai trong ống nghiệm đã ảnh hưởng đến việc sản xuất cffDNA. Mối tương quan thuận giữa lượng protein từ rau thai (hCG tự do, PAPP-A, yếu tố tăng trưởng rau thai – PIGF) và tỷ lệ cffDNA đã được Scott và cộng sự chứng minh trong một nghiên cứu năm 2017 [8]. Lượng protein rau thai này tăng lên có liên quan đến khối lượng rau thai lớn hơn và do đó nồng độ cffDNA thấp hơn trong thai IVF/ICSI có thể là hệ quả của việc khối lượng rau thai nhỏ hơn so với trường hợp thai tự nhiên/IUI. Mặt khác, những thai phụ được thụ thai trong ống nghiệm thường ở lứa tuổi lớn hơn so với người mang thai tự nhiên, điều này cũng có thể là một lí do dẫn tới nồng độ cffDNA thấp hơn ở nhóm đối tượng này.

Về giới tính thai theo xét nghiệm NIPT, trong nghiên cứu này, chúng tôi có một phát hiện mới khá thú vị khi so sánh nồng độ cffDNA trung bình giữa thai nam và thai nữ (xác định giới tính dựa theo kết quả xét nghiệm NIPT). Theo đó, nồng độ cffDNA trung bình ở thai có giới tính nữ lớn hơn so với thai mang giới tính nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Hiện nay, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào khác đánh giá vấn đề này, vậy nên kết quả của chúng tôi mở ra hướng nghiên cứu mới về mối liên quan giữa giới của thai với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ, từ đó làm rõ hơn chủ đề này.

## V. KẾT LUẬN

Đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai trong

máu mẹ cho thấy: nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ và BMI mẹ tăng, có xu hướng tăng khi tuổi thai tăng. Nồng độ cffDNA trung bình cao hơn ở nhóm thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) và ở nhóm thai có giới tính nữ xét theo kết quả NIPT.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hou Y., Yang J., Qi Y., et al.** (2019). Factors affecting cell-free DNA fetal fraction: statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening. *Hum Genomics*, 13(1), 62.
2. **Du Y., Chen A., Yang R., et al.** (2019). A proof-of-concept study on the effects of low total cfDNA content and solutions to increase the NIPT trisomy 21 detection rate. *J Clin Lab Anal*, 34(2), e23035.
3. **Wang E., Batey A., Struble C., et al.** (2013). Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*, 33(7), 662–666.
4. **Fetal fraction evaluation in non-invasive prenatal screening (NIPS) | European Journal of Human Genetics.** <<https://www.nature.com/articles/s41431-018-0271-7>>, accessed: 03/04/2023.
5. **Deng C. and Liu S.** (2022). Factors Affecting the Fetal Fraction in Noninvasive Prenatal Screening: A Review. *Front Pediatr*, 10.
6. **VORA N.L., JOHNSON K.L., BASU S., et al.** (2012). A multi-factorial relationship exists between total circulating cell-free DNA levels and maternal BMI. *Prenat Diagn*, 32(9), 912–914.
7. **Lee T.J., Rolnik D.L., Menezes M.A., et al.** (2018). Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. *Hum Reprod Oxf Engl*, 33(4), 572–578.
8. **Scott F.P., Menezes M., Palma-Dias R., et al.** (2018). Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(14), 1865–1872.