

ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA THUẬT TOÁN WISECONDORX TRONG SÀNG LỌC LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ THAI NHI

Nguyễn Bá Sơn¹, Cán Thị Phương¹,
Lương Thị Lan Anh², Hoàng Thị Ngọc Lan²

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá giá trị của thuật toán tin sinh WisecondorX trong sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi từ ADN rau thai tự do trong máu mẹ. **Đối tượng nghiên cứu:** nghiên cứu thực hiện trên 3.315 mẫu thai phụ đã có kết quả xét nghiệm NIPT được đánh giá theo 2 thuật toán (thuật toán của JK và WisecondorX). **Kết quả:** tỉ lệ trùng khớp giữa hai thuật toán là 99,82%. Có 5 mẫu theo thuật toán của JK là nguy cơ thấp nhưng với thuật toán WisecondorX là nghi ngờ nguy cơ cao. Cả 5 mẫu này chưa có kết quả chẩn đoán xác định; tại thời điểm nghiên cứu, siêu âm thai và khám thai đều không có phát hiện bất thường. Có 01 mẫu theo JK là nguy cơ cao với Trisomy 21 (Z -score=4,13), theo thuật toán WisecondorX là nguy cơ thấp và chọn 01 không phát hiện bất thường với Trisomy 21. Mỗi tương quan về chỉ số Z -score giữa hai thuật toán rất chặt chẽ với $r=0,78$; $p=0,00$. Trong nhóm mẫu nguy cơ cao, khảo sát mối tương quan giữa Z -score và cffADN cũng cho thấy mối tương quan chặt chẽ với $r=0,82$ và $p=0,00$. Toàn bộ 42 mẫu chứng sử dụng trong nghiên cứu được đều được phát hiện chính xác. **Kết luận:** thuật toán WisecondorX là công cụ hữu ích trong sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi. Thuật toán được cung cấp miễn phí, do đó nhiều phòng xét

nghiệm, đơn vị nghiên cứu có thể dễ dàng tiếp cận.

Từ khóa: NIPT, cffADN, MPSS, tin sinh học.

Viết tắt: NCT: nguy cơ thấp; NCC: nguy cơ cao; NST: nhiễm sắc thể

SUMMARY

EVALUATION OF THE VALUE OF WISECONDORX BIOINFOMATICS ALGORITHM IN SCREENING FOR FETAL ANEUPLOIDY

Objective: evaluation of the value of WisecondorX bioinformatics algorithm in screening for fetal aneuploidy from placental cffADN of maternal blood. **Subjects:** 3,315 pregnant women samples were sequenced and analyzed by 2 bioinformatics algorithms (JK and WisecondorX algorithms). **Results:** the rate of match results is 99.82%. There are 5 samples according to JK's algorithm as low risk but with WisecondorX algorithm as high risk suspect. All these 5 samples have not had definite diagnostic results; at the time of the study, fetal ultrasound and antenatal examination showed no abnormality. There was 01 case where the reference result was high risk with Trisomy 21 (Z -score was 4.13), our analysis result was low risk and the amniocentesis result was not abnormal with Trisomy 21. The correlation of the Z -score between the two algorithms is very close with $r=0.78$; $p=0.00$. In addition, the correlation survey between Z -score and cffADN also showed a strong correlation with $r=0.82$ and $p=0.00$. All controls used in the study were detected correctly. **Conclusion:** WisecondorX

¹Bệnh Viện Đa Khoa Medlatec

²Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Sơn

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 02/06/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

algorithm is a useful tool in fetal aneuploidy screening. The algorithm is freely available, so it is easily accessible to many laboratories and research units.

Keywords: NIPT, cffADN, MPSS, bioinformatics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất thường nhiễm sắc thể (NST) là nguyên nhân gây dị tật thai nhi phổ biến nhất, ước tính chiếm 15,3% các nguyên nhân gây dị tật bẩm sinh.¹ Trong số các bất thường NST thì các bất thường liên quan với lệch bội hay gặp nhất như: hội chứng Down (Trisomy 21), hội chứng Edwards (Trisomy 18) và hội chứng Patau (Trisomy 13), chiếm tới 71% các nguyên nhân bất thường NST.² Có nhiều phương pháp để tầm soát nhằm phát hiện sớm các lệch bội NST như: tuổi mẹ, siêu âm, xét nghiệm double test, triple test và xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn (Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT). Trong đó, xét nghiệm NIPT có độ nhạy, độ đặc hiệu cao nhất lên tới 99%.³

Hiện tại, xét nghiệm NIPT được thực hiện bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới. Có ba kỹ thuật chính để thực hiện xét nghiệm NIPT: giải trình tự song song số lượng lớn ngẫu nhiên toàn bộ bộ gen (MPSS), giải trình tự chọn lọc hay mục tiêu các vùng gen quan tâm bằng MPS và giải trình tự bằng phân tích kiểu gen dựa vào đa hình đơn nucleotide. Xét nghiệm NIPT bằng kỹ thuật MPSS được sử dụng phổ biến và rộng rãi nhờ ưu điểm là kỹ thuật tương đối đơn giản và giá thành rẻ. Phương pháp này cho phép hàng triệu đoạn ADN ngắn được giải trình tự nhanh chóng chỉ trong một lần giải trình tự. Dữ liệu sau khi giải trình tự được tổng hợp và sử dụng các thuật toán tin sinh học, phương pháp thống kê khác nhau

để tính toán nguy cơ lệch bội NST. Các thuật toán phân tích tin sinh học tại Việt Nam còn rất hạn chế, phần lớn các phòng xét nghiệm chưa thể chủ động phân tích kết quả xét nghiệm mà phải qua đơn vị thứ 3 để phân tích kết quả và phải trả phí phân tích. Một số thuật toán tin sinh học được xây dựng và phát triển giúp phân tích các lệch bội NST thai nhi như: RAPIDR, NIPTeR, NIPTmer, GIPseq, WisecondorX...^{5,6} Mỗi thuật toán đều có những ưu, nhược điểm riêng, trong đó WisecondorX và NIPTeR có ưu điểm là tỉ lệ dương tính giả và âm tính giả thấp nhất.⁵ Thuật toán NIPTeR sử dụng dữ liệu đầu vào là định dạng “bam” với dung lượng lớn (1 ÷ 2Gb), trong khi thuật toán WisecondorX sử dụng dữ liệu đầu vào là định dạng “npz” với dung lượng thấp.^{7, 11} Do đó thuật toán WisecondorX có ưu điểm về thời gian phân tích nhanh hơn và yêu cầu cấu hình máy tính thấp hơn. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào để xác minh giá trị của thuật toán này trong sàng lọc lệch bội NST của thai. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Đánh giá giá trị của thuật toán tin sinh WisecondorX trong sàng lọc lệch bội NST thai nhi từ ADN rau thai tự do trong máu mẹ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng dữ liệu đã có của các thai phụ (có kết quả nguy cơ thấp với cả ba hội chứng Down, Edwards, Patau; có kết quả nguy cơ cao với một trong số ba hội chứng trên) đã thực hiện xét nghiệm NIPT tại Bệnh Viện Đa Khoa Medlattec.

Nhóm chứng: sử dụng 20 mẫu đối chứng dương và âm trong bộ kit hóa chất thương mại AccuR-Seq NIPT control (mẫu đối chứng âm có kết quả nguy cơ thấp với cả ba hội chứng và mẫu chứng dương có kết quả

nguy cơ cao với cả ba hội chứng). Ngoài ra, 22 mẫu chứng dương bệnh là các thai phụ đã có kết quả chọc ối chẩn đoán xác định thai mắc một trong số ba hội chứng Down, Edwards, Patau cũng được sử dụng để phân tích.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Thai phụ mang một thai, tuần thai làm xét nghiệm từ 8 tuần. Có kết quả phân tích NIPT theo thuật toán của JK.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ mang song thai tiêu biến hoặc mắc bệnh lý về ung thư.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm xét nghiệm - Bệnh viện đa khoa Medlatec.

Cỡ mẫu nghiên cứu: 3.315 thai phụ đã có kết quả NIPT phân tích bằng thuật toán của JK.^{4,13,14}

Quy trình thực hiện nghiên cứu:

- Thu thập 8-10 ml máu tĩnh mạch của thai phụ, tiến hành chuẩn bị thư viện ADN bằng bộ hóa chất MGIEasy Cell-free ADN Library Perp Kit.

- Các mẫu sau chuẩn bị thư viện được

giải trình tự gen bằng bộ hóa chất Universal Sequencing Reaction Set Kit G50 SM FCL trên máy DNBSEQ G50.

- Dữ liệu sau giải trình tự được thực hiện phân tích bằng hai thuật toán:

+ Thuật toán của JK do công ty Jingke Biotech phân tích, cấp bằng sáng chế CN201710086851.6, PCT/CN2017/100423. Biện luận kết quả dựa trên chỉ số Z-score cho từng NST (Z-score \geq 3: Nguy cơ cao; Z-score $<$ 3: Nguy cơ thấp).

+ Thuật toán WisecondorX do Smet M và cộng sự xây dựng năm 2018; phiên bản WisecondorX v1.2.5. Thuật toán được tác giả cho phép sử dụng miễn phí.⁷ Biện luận kết quả Z-score $>$ 4: nguy cơ cao; $3 \leq$ Z-score \leq 4: nghi ngờ nguy cơ cao; Z-score $<$ 3: nguy cơ thấp.⁵

- Thu thập số liệu và thống kê, báo cáo bằng phần mềm Excel và SPSS.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu và không tiến hành bất kỳ một can thiệp y khoa nào trên thai phụ. Những thông tin về thai phụ được giữ bí mật và chỉ phục vụ công tác nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả phân tích lệch bội nhiễm sắc thể số 21, 18 và 13

Bảng 1. Kết quả phân tích lệch bội nhiễm sắc thể số 21, 18 và 13

Kết quả	Kết quả JK	Kết quả WisecondorX			
		Tương đồng	Không tương đồng	Tỷ lệ trùng khớp (%)	95% CI
NCT cả ba hội chứng	3.130	3.125	5*	99,84	99,63 ÷ 99,95
NCC Trisomy 21	115	114	1	99,13	95,25 ÷ 99,98
NCC Trisomy 18	43	43	0	100	91,78 ÷ 100
NCC Trisomy 13	27	27	0	100	87,23 ÷ 100
Tổng mẫu nghiên cứu	3.315	3.309	6	99,82	99,61 ÷ 99,93
Đôi chứng dương	10	10	0	100	69,15 ÷ 100
Đôi chứng âm	10	10	0	100	69,15 ÷ 100

Chứng dương bệnh	22	22	0	100	84,56 ÷ 100
Tổng mẫu chứng	42	42	0	100	91,59 ÷ 100
Tổng mẫu nghiên cứu và mẫu chứng	3.357	3.351	6	99,82	99,61 ÷ 99,93

Ghi chú: không có mẫu nguy cơ cao với 2-3 hội chứng; NCT: nguy cơ thấp; NCC:nguy cơ cao

* 5 trường hợp không tương đồng: 3 trường hợp Trisomy 18 và 2 trường hợp Trisomy 13;

Bảng 1 cho thấy, tỷ lệ trùng khớp trong số 3.357 mẫu phân tích (bao gồm 3.315 mẫu

nghiên cứu và 42 mẫu chứng) là 99,82%. Trong 3.315 mẫu nghiên cứu, thuật toán WisecondorX phát hiện 3.309 mẫu tương đồng với kết quả JK, tỉ lệ trùng khớp là 99,82%.

3.2. Phân bố độ sâu giải trình tự của nhóm mẫu nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố độ sâu giải trình tự được phân tích bằng thuật toán WisecondorX

Số đoạn ADN (triệu)	Mẫu NCT	Mẫu NCC	Tổng mẫu	Tỷ lệ (%)
4,33 ÷ 5	0	2	2	0,06
5 ÷ 10	686	59	745	22,47
10 ÷ 15	795	35	830	25,04
15 ÷ 20	1104	66	1170	35,29
20 ÷ 65,26	541	27	568	17,13
Tổng mẫu	3126	189	3315	100

Phần lớn các mẫu nghiên cứu có số đoạn ADN phân tích 10 ÷ 20 triệu, chiếm 60,3%. Số đoạn ADN phân tích tối thiểu là 4,33 triệu và cao nhất là 65,26 triệu.

3.3. Kết quả phân tích của nhóm mẫu chứng dương bệnh

Bảng 3. Kết quả phân tích nhóm mẫu chứng bằng thuật toán WisecondorX

Kết quả chọc ối	Số lượng (n)	Tỉ lệ trùng khớp (%)	Z-score (min -max)	Số đoạn ADN (min -max) (triệu)
Trisomy 21	19	100	18,23 (11,63 ÷ 26,28)	7,64 (5,83 ÷ 20,83)
Trisomy 18	2	100	23,85 (13,97 ÷ 33,8)	9,7 (7,8 ÷ 11,59)
Trisomy 13	1	100	11,48	26,2
Tổng	22	100	18,44 (11,48 ÷ 33,8)	8,67 (5,83 ÷ 26,2)

Kết quả cho thấy toàn bộ các mẫu chứng dương này được phát hiện chính xác, tỉ lệ trùng khớp 100%. Số đoạn ADN sử dụng để phân tích tối thiểu là 5,83 triệu.

3.4. Mô tả các trường hợp kết quả không tương đồng

Trong số các trường hợp kết quả không tương đồng, có 5 mẫu kết quả của JK là NCT được phân tích ra kết quả nghi ngờ NCC. Trong đó, NST số 18 có 3 mẫu; NST số 13

có 2 mẫu (Bảng 4). Tất cả 5 mẫu này đều có tỉ lệ cf-ADN của thai nhi (cffADN) cao từ 9,07 ÷ 23,23%. Chỉ số Z-score từ 3,07 ÷ 3,36; số đoạn ADN phân tích tối thiểu là 15,41 triệu. Có 01 mẫu có kết quả của JK là NCC với Trisomy 21 (Z-score=4,13) nhưng phân tích ra kết quả NCT (Z-score=2,45). Thai phụ được tư vấn chọc ối và kết quả chọc ối cho thấy thai không mắc Trisomy 21.

Bảng 4. Mô tả các trường hợp kết quả không tương đồng

STT	Mã Lab	Kết quả JK		Kết quả WisecondorX		cffADN (%)
		Z-score	Số đoạn ADN (triệu)	Z-score	Số đoạn ADN (triệu)	
1	22N13367	Z-score18= 2,44	13,77	Z-score18= 3,07	15,80	9,07
2	22N13292	Z-score13= 2,86	14,96	Z-score13= 3,36	17,21	23,23
3	22N13485	Z-score13= 1,97	16,88	Z-score13= 3,07	19,12	16,97
4	22N08309	Z-score18= 1,61	16,57	Z-score18= 3,24	17,92	11,76
5	22N11406	Z-score18= 1,84	13,37	Z-score18= 3,35	15,41	10,94
6	N21-1203	Z-score21 =4,12	4,38	Z-score21= 2,45	9,71	N/A

3.5. Mối liên quan giữa chỉ số Z-score của hai thuật toán ở nhóm mẫu nguy cơ cao

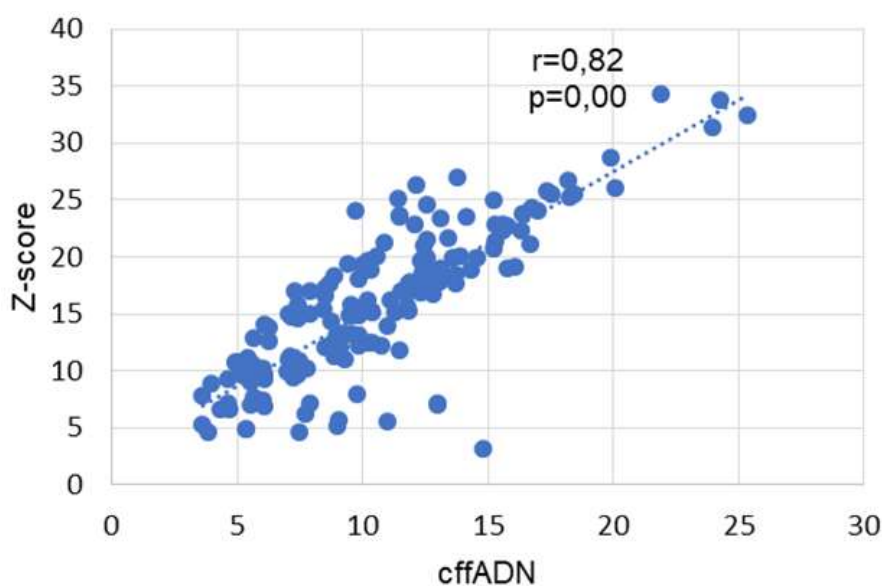
Bảng 5. So sánh chỉ số Z-score của hai thuật toán phân tích

Đặc điểm	Z-score JK	Z-score WisecondorX
Trung bình	16,20	14,64
Độ lệch chuẩn	6,59	6,89
Mối tương quan (r; p)	r=0,78; p=0,00	
So sánh	p=0,00	

Chỉ số Z-score ở nhóm NCC của hai thuật toán có mối tương quan chặt chẽ với ($r=0,78$, $p=0,00 < 0,005$). Chỉ số Z-score trung bình của thuật toán chúng tôi phân tích và JK lần lượt là $14,64 \pm 6,89$ và $16,20 \pm 6,59$. Sự khác biệt về chỉ số Z-score giữa hai thuật toán là có ý nghĩa thống kê với $p=0,00 < 0,05$ (Bảng 5).

3.6. Mối liên quan giữa chỉ số Z-score và cffADN ở nhóm mẫu nguy cơ cao

Biểu đồ 1 cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số Z-score và tỉ lệ cffADN với $r=0,82$; sự tương quan này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,00 < 0,05$).



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa chỉ số Z-score và cffADN

IV. BÀN LUẬN

Trong số 3.315 mẫu nghiên cứu là các thai phụ đã có kết quả NIPT trước đó, có 3.209 mẫu có kết quả tương đồng, đạt tỉ lệ 99,82%. Chúng tôi nhận định sự tương đồng này là có thể chấp nhận bởi vì xét nghiệm NIPT là xét nghiệm dùng để sàng lọc chứ không phải để chẩn đoán xác định. Độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm thay đổi tùy từng bệnh, từ 99,17 ÷ 99,96%.⁸ Nghiên cứu chúng tôi có số đoạn ADN phân tích tối thiểu là 4,33 triệu và tối đa là 65,26 triệu (Bảng 2). Nghiên cứu của Jiang và cộng sự (2012) cho thấy với phân tích lệch bội NST 21, 18 và 13 thì số đoạn ADN phân tích cần tối thiểu là 1,7 triệu.¹² Trong khi, nghiên cứu của Yang và cộng sự (2021) yêu cầu số đoạn ADN phân tích tối thiểu 3,57 triệu.¹⁵ Tất cả các mẫu tham gia nghiên cứu đều có số đoạn ADN lớn hơn 3,57 triệu và đủ đạt hiệu suất tối ưu.

Kết quả phân tích Trisomy 21 trên 3.315 mẫu cho thấy có 01 trường hợp kết quả không tương đồng với kết quả của JK (Bảng 4). Lý giải sự không tương đồng này có thể do hai nguyên nhân. Thứ nhất, dữ liệu trình tự gen tham chiếu mà chúng tôi sử dụng để phân tích hoàn toàn là trình tự gen của người Việt Nam (500 mẫu), dữ liệu này sẽ có một số khác biệt nhỏ với dữ liệu trình tự gen mà thuật toán JK sử dụng. Thứ hai, mặc dù kết quả của JK là NCC với Trisomy 21 nhưng chỉ số Z-score là rất thấp với 4,13; gần với ngưỡng cut-off là 3. Nghiên cứu của Tian và cộng sự (2018) cho thấy rằng với các trường hợp Z-score từ 3 ÷ 5; giá trị tiên đoán dương tính của xét nghiệm NIPT chỉ đạt 16,67%.⁹

Trường hợp này, thai phụ đã chọc ối và có kết quả thai nhi không mắc Trisomy 21.

Kết quả phân tích lệch bội NST số 18 và 13 thấy, toàn bộ mẫu NCC đều được phát hiện. Tuy nhiên, có 5 mẫu mà kết quả của JK là NCT, nhưng kết quả WisecondorX là nghi ngờ NCC với chỉ số Z-score từ 3,07 ÷ 3,36. Theo nghiên cứu của Paluoja, khi số đoạn ADN được sử dụng để phân tích trên 15 triệu, nếu lấy ngưỡng chỉ số Z-score là 5 thì thuật toán WisecondorX không bỏ sót trường hợp âm tính giả và dương tính giả.⁵ Tương tự như vậy, theo nghiên cứu của Duboc và cộng sự (2021), phân tích trên 1.406 mẫu NCT và 31 mẫu NCC khi sử dụng ngưỡng cut-off của Z-score là 5 thì 1.436 mẫu đều được phát hiện chính xác, còn 1 mẫu NCC chưa chọc ối và vẫn đang theo dõi thai kì tại thời điểm nghiên cứu.¹⁶ Ngưỡng cut-off của chỉ số Z-score được xác nhận dựa vào số đoạn ADN phân tích, tỉ lệ cffADN. Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ cffADN để kết quả NIPT đạt tối ưu là trên 8%. Cả 5 mẫu trên, tỉ lệ cffADN đều trên 8% (từ 9,07 ÷ 23,23%) và số đoạn ADN phân tích trên 15 triệu (Bảng 4). Nếu sử dụng ngưỡng cut-off của chỉ số Z-score là 5 thì cả 5 trường hợp trên kết quả đều là NCT. Tuy nhiên, các trường hợp này chưa có kết quả cuối cùng cho chẩn đoán vì vậy nên kết hợp với dấu hiệu lâm sàng, siêu âm thai trước khi biện luận kết quả hoặc xem xét phân tích thêm bằng một thuật toán khác hoặc lặp lại xét nghiệm với độ sâu cao hơn. Hiện tại, chúng tôi vẫn tiếp tục theo dõi dọc 5 thai phụ trên và tại thời điểm nghiên cứu, siêu âm thai và khám thai đều không có phát hiện bất thường.

Nghiên cứu sử dụng 42 mẫu chứng, trong đó 20 mẫu đối chứng từ bộ kit hóa chất chuẩn và 22 mẫu chứng dương bệnh là các thai phụ đã có kết quả chọc ối chẩn đoán xác định thai mắc một trong các hội chứng Down, Edwards, Patau. Kết quả cho thấy toàn bộ 42 mẫu này đều được phát hiện chính xác bằng thuật toán WisecondorX. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Duboc và cộng sự (2021) khi phát hiện chính xác 30/31 mẫu NCC và 1 mẫu NCC còn lại chưa chọc ối mà đang theo dõi thai kỳ.¹⁶

Chúng tôi tiến hành phân tích sâu hơn ở nhóm NCC bằng thuật toán WisecondorX. Xác định mối tương quan về chỉ số Z-score giữa hai thuật toán, chúng tôi thấy có mối tương quan chặt chẽ với $r=0,78$ và sự tương quan là có ý nghĩa thống kê ($p=0,00<0,05$). Ngoài ra, mối tương quan giữa chỉ số Z-score và cffADN là rất chặt chẽ ($r=0,82$ và $p=0,00$). Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Xu và cộng sự (2016), nghiên cứu của Hoàng Hải Yến và cộng sự (2020).^{10, 12} Có thể thấy rằng nồng độ cffADN thấp dẫn tới chỉ số Z-score thấp ở mẫu NIPT nguy cơ cao từ đó dẫn tới các kết quả NIPT có thể âm tính giả. Do đó, việc định lượng cffADN là rất quan trọng đối với xét nghiệm NIPT.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy, thuật toán WisecondorX có tỉ lệ tỷ lệ trùng khớp kết quả so với thuật toán của công ty tin sinh Jingke Biotech là 99,82%. Toàn bộ 42 mẫu chứng đều được phát hiện chính xác, đạt tỉ lệ 100%. Thuật toán WisecondorX là công cụ

hữu ích giúp sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi với độ chính xác cao. Khác với thuật toán JK (phải trả phí phân tích), thuật toán WisecondorX được cung cấp miễn phí nên các phòng xét nghiệm, đơn vị nghiên cứu có thể dễ dàng tiếp cận. Ngoài ra, WisecondorX còn có nhiều ứng dụng khác nhau như phân tích phát hiện bất thường CNV, phân tích PGS cho sàng lọc phôi... Qua nghiên cứu, chúng tôi hi vọng nhiều phòng xét nghiệm, đơn vị nghiên cứu ở Việt Nam có thể sử dụng một cách phổ biến và rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Marcia L., John C., Janice L. et al** (2017). Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*, 357.
2. **Hoàng Hải Yến, Nguyễn Duy Ánh, Đinh Thị Thùy Linh và cộng sự** (2017). Đánh giá kết quả sàng lọc trước sinh phát hiện hội chứng Down từ ADN thai tự do trong huyết tương thai phụ. *Tạp chí y học Việt Nam*, 458 (9), số đặc biệt, 161-168.
3. **Da L., Hyujin K., Jungsun P. et al** (2019). Clinical Validation of Non-Invasive Prenatal Testing for Fetal Common Aneuploidies in 1,055 Korean Pregnant Women: a Single Center Experience. *J Korean Med Sci*. 34(24).
4. **Chen M., Jiang F., Guo Y., et al** (2019). Validation of fetal DNA fraction estimation and its application in noninvasive prenatal testing for aneuploidy detection in multiple pregnancies[J]. *Prenatal diagnosis*. 39(13): 1273-1282.
5. **Paluoja P.** (2021). Systematic evaluation of NIPT aneuploidy detection software tools with clinically validated NIPT samples. *PLoS Comput Biol*. 17(12).

6. **Kitty L., Christopher B., Chitty L. et al** (2014). RAPIDR: an analysis package for non-invasive prenatal testing of aneuploidy. *Bioinformatics*. 30(20): 2965–2967.
7. **Raman L., Deheeden A., Smet M. et al** (2018). WisecondorX: improved copy number detection for routine shallow whole-genome sequencing. *Nucleic Acids Research*. 47(4).
8. **Zhang., Gao Y., Jiang.,** (2015). Noninvasive Prenatal Testing for Trisomy 21, 18 and 13 - Clinical Experience from 146,958 Pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 45(5):530-538.
9. **Tian Y., Zhang L., Gao J. et al** (2018). Analysis of the accuracy of Z-scores of non-invasive prenatal testing for fetal Trisomies 13, 18, and 21 that employs the ion proton semiconductor sequencing platform. *Mol Cytogenet*. 11.
10. **Xu P., Gan H., Li F.,** (2016). A Method to Quantify Cell-Free Fetal ADN Fraction in Maternal Plasma Using Next Generation Sequencing: Its Application in Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Detection. *Plos one*. 11(1).
11. **Johansson L., Weerd H., Boer E. et al** (2018). NIPTeR: an R package for fast and accurate trisomy prediction in non-invasive prenatal testing. *BMC Bioinformatics*. 19(1).
12. **Hoàng Hải Yến, Nguyễn Duy Ánh, Nguyễn Minh Hiền và cộng sự** (2019). Giá trị của ADN thai tự do trong sàng lọc trước sinh không xâm lấn phát hiện lệch bội nhiễm sắc thể thai sử dụng công nghệ giải trình tự bán dẫn dựa vào phương pháp SeqFF. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 119(3), 23-32.
13. **Jiang F., Ren., Chen F., et al** (2012). Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomic*, 5(1):57.
14. **Li H., Du B., Jiang F., et al** (2019). Noninvasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by relative haplotype dosage without analyzing proband. *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(11).
15. **Yang J., Wu J., Peng H., et al** (2021). Performances of NIPT for copy number variations at different sequencing depths using the semiconductor sequencing platform. *Human Genomics*, 15(1):41.
16. **Duboc V., Pratella D., Milanese M., et al** (2021). NiPTUNE: an automated pipeline for noninvasive prenatal testing in an accurate, integrative and flexible framework. *Briefings in Bioinformatics*, 23(1).