

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC TRƯỚC SINH VÀ KỸ THUẬT QF-PCR Ở THAI CÓ NGUY CƠ CAO LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2017-2018

Nguyễn Xuân Thảo^{1*}, Lưu Thị Thanh Đào², Nguyễn Văn Lâm²

1. Bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

* Email: drxuanthao@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay dị tật bẩm sinh vẫn thường gặp ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Thống kê của tổ chức y tế thế giới năm 2003 là 3 - 4%. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỉ lệ thai có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể trên những thai phụ sàng lọc trước sinh Combined test hoặc Triple test. Xác định tỉ lệ thai có kết quả chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật QF-PCR. Đánh giá kết quả chấm dứt thai kỳ những trường hợp QF-PCR bất thường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Các thai phụ đồng ý sàng lọc trước sinh Combined test hoặc Triple test. Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Combined test nguy cơ cao: 25,9%, với trisomy 21, 13, 18 là 85,1%, 1,5% và 13,4%. Triple test nguy cơ cao: 21,8%, với Trisomy 21, 18 là 84,6% và 15,4%. Có 314 thai phụ nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể, đồng ý chọc ối: 99,7%. QF-PCR bất thường: 8,3% (26), với trisomy 21: 57,7%, trisomy 13: 15,4%, trisomy 18: 23,1% và 3 nhiễm sắc thể X là 3,8%. Thai phụ có kết quả QF-PCR bất thường đồng ý chấm dứt thai kỳ 96,2% (25/26). Phương pháp chấm dứt thai kỳ nội khoa chiếm 100%, thời gian tổng xuất thai trung bình 7 ngày là 48%, không ghi nhận tai biến. **Kết luận:** Ứng dụng kỹ thuật QF-PCR giúp công tác sàng lọc trước sinh ngày càng tốt hơn. Việc sàng lọc trước sinh không chỉ được thực hiện ở những thai phụ nguy cơ về tuổi, tiền sử sản khoa, mà nên khuyến cáo thực hiện thường quy để phát hiện những bất thường nhiễm sắc thể.

Từ khóa: dị tật bẩm sinh, Combined test, Triple test, QF-PCR.

ABSTRACT

RESEARCH RESULTS OF PRENATAL SCREENING TESTS AND TECHNICAL QF – PCR RISK PREGNANCY IN MULTIPLE CHROMOSOMAL DEVIATION AT CAN THO OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL FROM 2017 TO 2018

Nguyễn Xuân Thảo^{1*}, Lưu Thị Thanh Đào², Nguyễn Văn Lâm²

1. Can Tho obstetrics and gynecology hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Birth defects are one of the most common abnormalities in fetal and infants, and many statistical studies have identified birth defects as causes of neonatal death and infant disease. Birth defects account for about 3 to 4 % of all births, according to the World Health Organization. **Objectives:** To determine the percentage of fetuses with high risk of multiple chromosomal abnormalities in pregnant women who performed prenatal screening by Combined test or Triple test. Evaluation of abnormal QF-PCR in pregnant women with high risk of Combined-Test, Triple-Test and termination of abnormal QF-PCR. **Materials and methods:** cross-sectional study. Pregnant women who agreed to perform the prenatal screening test. **Results:** The proportion of fetuses with a high risk of multiple chromosomal abnormalities in pregnant women using prenatal screening Combined test and Triple Test was 25.9%, and 21.8 %. The trisomy risk ratios of 21, 13, and 18 based on Combined Test were 85.1%, 1.5% and 13.4% respectively. The trisomy risk ratios of 21 and 18 based on the Triple Test were 84.6% and 15.4% respectively. In 314 high-risk pregnancies due to biochemical tests, the rate of amniocentesis was 99.7%. The abnormal QF-PCR was 8.3% (26 cases), with Trisomy 21, Trisomy 13, Trisomy 18 was 57.7%; 15.4%; 23.1% and 3 chromosomes were 3.8%. Pregnant women agreed to terminate their pregnancy after a QF-PCR of 96.2%

(25/26). *The method of termination of pregnancy is internal medicine, which accounts for about 100%, there is uncomplication, the time from labor induction to out of uterus is average > 7 days. Conclusion: The application of rapid and effective screening techniques such as QF-PCR improves prenatal diagnosis. Prenatal screening is not only done in high-risk pregnant women, such as the age or history of obstetrics, but should be routinely recommended for every pregnant woman to detect chromosomal abnormalities.*

Keywords: Birth defects, Combined test, Triple test, QF-PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị tật bẩm sinh là một trong những bất thường hay gặp ở thai nhi và trẻ sơ sinh, nhiều nghiên cứu thống kê đã xác định dị tật bẩm sinh là một trong những nguyên nhân chính gây nên tử vong và bệnh tật của trẻ trong những năm đầu tiên của cuộc sống, chiếm khoảng 3 - 4% tổng số trẻ được sinh ra bao gồm cả trẻ sống hoặc trẻ chết lúc sinh. Các xét nghiệm sinh hóa sàng lọc cho thai phụ ở ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ kết hợp với tuổi mẹ, có thể phát hiện sớm các bất thường di truyền, là một trong những biện pháp có hiệu quả trong việc sàng lọc các dị tật bẩm sinh do lệch bội nhiễm sắc thể [13]. Nếu kết quả xét nghiệm sàng lọc thai nhi có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể, bác sĩ tư vấn cho thai phụ thực hiện xét nghiệm dịch ối bằng kỹ thuật Quantitative fluorescence polymerase chain reaction (QF-PCR) để chẩn đoán xác định bất thường lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi [9], [10].

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỉ lệ thai có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể trên những thai phụ thực hiện sàng lọc trước sinh bằng xét nghiệm Combined test hoặc Triple test.
2. Xác định tỉ lệ thai có kết quả chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật QF-PCR.
3. Đánh giá kết quả chấm dứt thai kỳ những trường hợp QF-PCR bất thường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Các thai phụ đồng ý thực hiện xét nghiệm sàng lọc trước sinh thời điểm ba tháng đầu thai kỳ (xét nghiệm Combined test) hoặc ba tháng giữa thai kỳ (xét nghiệm Triple test) tại khoa Khám bệnh - Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 5 năm 2018.

2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

3. Nội dung nghiên cứu:

- Xác định tỉ lệ thai có nguy cơ lệch bội NST qua xét nghiệm sàng lọc Combined test và Triple test.
- Xác định tỉ lệ thai có kết quả chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật QF-PCR
- Kết quả chấm dứt thai kỳ những trường hợp QF-PCR bất thường

4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu: ghi nhận thông tin tại thời điểm thai phụ vào khám xét nghiệm sàng lọc. Thai phụ có kết quả xét nghiệm sàng lọc thai nhi có nguy cơ cao lệch bội NST sẽ được bác sĩ tư vấn chọc ối xét nghiệm QF-PCR. Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0, tính tỷ lệ, trị số trung bình, so sánh tỷ lệ.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả nguy cơ lệch bội NST qua các xét nghiệm sàng lọc

- Nghiên cứu của chúng tôi trên 1249 thai phụ, tỉ lệ thai nhi có nguy cơ cao lệch bội NST qua xét nghiệm Combined test là 25,9% với ngưỡng nguy cơ 1:250. Tỉ lệ nguy cơ cao của từng

loại lệch bội NST qua xét nghiệm sàng lọc Combined test chúng tôi ghi nhận: nguy cơ lệch bội nhiễm sắc thể 21 chiếm 85,1%, trisomy 18 chiếm 13,4%, trisomy 13 chiếm 1,5%.

- Tỷ lệ thai nhi có nguy cơ cao lệch bội NST qua xét nghiệm Triple test là 21,8%. Tỷ lệ thai nhi có nguy cơ cao từng loại lệch bội NST qua xét nghiệm Triple test: Trisomy 21 là 84,6%, T18 là 15,4%.

Bảng 1. Tỷ lệ nguy cơ cao chung của lệch bội NST qua xét nghiệm sàng lọc trước sinh

Xét nghiệm	Số lượng có nguy cơ cao lệch bội NST	Tỷ lệ %
Combined test (n = 1011)	262	83,4
Triple test (n = 238)	52	16,6
Tổng	314	100,0

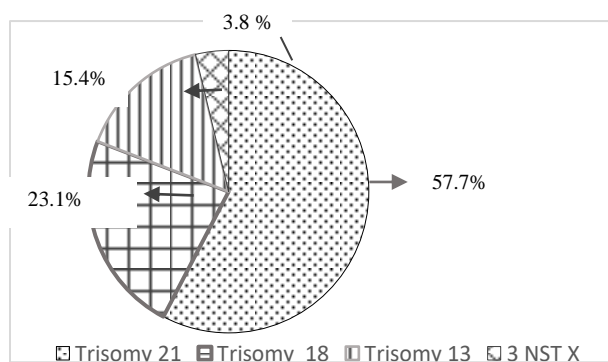
Nhận xét: Tỷ lệ thai phụ nguy cơ cao lệch bội NST chung khi xét nghiệm Combined test 83,4% và Triple test nguy cơ là 16,6%.

2. Kết quả chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật QF-PCR

Bảng 2. Kết quả lệch bội nhiễm sắc thể được chẩn đoán bằng kỹ thuật QF-PCR

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ %
Bất thường	26	8,3
Bình thường	287	91,7
Tổng	313	100,0

Nhận xét: Trên 1249 thai phụ xét nghiệm sàng lọc có 314 thai phụ nguy cơ cao về lệch bội nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ 25,14%. Và 314 thai phụ này được tư vấn chọc ối chẩn đoán trước sinh, số thai phụ đồng ý chọc ối là 99,7%, không đồng ý là 0,3%. Thai phụ đồng ý chọc hút dịch ối xét nghiệm QF-PCR, tỷ lệ bất thường là 8,3% với bất thường Trisomy 21 là 57,7%, Trisomy 18 là 23,1%, Trisomy 13 là 15,4%, 3 NST X 3,8%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ từng loại lệch bội nhiễm sắc thể

- Trong 26 trường hợp QF-PCR bất thường tỷ lệ đồng ý chấm dứt thai kỳ là 96,2%. Kết quả hình ảnh siêu âm phối hợp ghi nhận, đơn dị tật 88,4%, đa dị tật 12,6%, xương mũi ngắn ghi nhận trên 50% trường hợp (13/26), da gáy dày 30,7% trường hợp (8/26).

Bảng 3. Kết quả hình thái thai sau khi chấm dứt thai kỳ những trường hợp có QF-PCR bất thường

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Mắt xéch, mũi tẹt, chồi mũi	13	52
Dính ngón, thừa ngón, chân khoèo, ngón chi	9	36
Sứt môi, chẻ vòm	4	16
Phù thai, đa DTBS	3	12
Cằm lẹm	2	8

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ %
Tai đống thấp	1	4
Tổng	25	100

Nhận xét: Thời gian trung bình từ khi khởi phát chuyển dạ đến khi thành công là dưới 5 ngày chiếm 16%, từ 5-7 ngày 36%, trên 7 ngày là 48% và không trường hợp nào xảy ra tai biến khi chấm dứt thai kỳ.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 1249 thai phụ, tỉ lệ thai nhi có nguy cơ cao lệch bội NST qua xét nghiệm Combined test là 25,9% với ngưỡng nguy cơ 1:250 và xét nghiệm Triple test là 21,8%. Tỉ lệ từng loại lệch bội nhiễm sắc thể của nghiên cứu chúng tôi từ kết quả QF-PCR: tỉ lệ bất thường Trisomy 21 là 57,7%, Trisomy 18 là 23,1%, Trisomy 13 là 15,4%, 3 NST X 3,8% (biểu đồ 1). Xét nghiệm Combined test cũng là xét nghiệm sử dụng trong một số nghiên cứu khác, cho kết quả dự báo nguy cơ dị tật bẩm sinh thai liên quan đến lệch bội NST khá tốt. Nghiên cứu Nguyễn Thị Thúy Ái tại bệnh viện Phụ Sản Cần Thơ năm 2015, trong số 343 thai phụ được xét nghiệm Combined test có 82 thai phụ nguy cơ cao bất thường NST (23,9%) [1]. Đoàn Hữu Nhật Bình và cộng sự nghiên cứu trên 1516 thai phụ có tuổi thai từ 11 tuần đến 14 tuần 1 ngày thuộc khu vực miền trung tham gia nghiên cứu tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, sử dụng các kiểu kết hợp yếu tố sàng lọc khác nhau để tính nguy cơ cho thai phụ tham gia sàng lọc trước sinh, cho thấy tỉ lệ thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc Trisomy 21 theo tuổi mẹ, độ mờ da gáy, PAPP-A và β hCG tự do là thấp nhất 9,4%, tỉ lệ thai phụ nguy cơ cao mang thai mắc Trisomy 21 theo tuổi mẹ, PAPP-A và β hCG tự do là cao nhất 21,9%, 6 trường hợp Trisomy 21 và 1 trường hợp Trisomy 18 [4]. Sự khác nhau giữa các kiểu kết hợp sàng lọc về tỉ lệ nguy cơ cao thai phụ mang thai Trisomy 21 có ý nghĩa thống kê. Qua đó cho thấy việc kết hợp các yếu tố sàng lọc là quan trọng góp phần giảm tỉ lệ dương tính giả trong sàng lọc sơ sinh, giảm thiểu trường hợp các thai phụ tham gia lấy ối cũng như các trường hợp sảy thai do lấy ối. Nguyễn Khắc Hân Hoan nghiên cứu trên 398 thai phụ nguy cơ cao rối loạn NST được chọc ối chẩn đoán trước sinh, thai kỳ nguy cơ cao $\geq 1/250$ phát hiện qua xét nghiệm Combined test hoặc Triple test chiếm 54,8%, trong đó 9% trường hợp bất thường NST, Trisomy 21 là 2,8%, Trisomy 13 chiếm 1,5% và monosomy X chiếm 0,5% [6]. Hoàng Thị Ngọc Lan và cộng sự nghiên cứu trên 1865 thai phụ được chọc hút ối vì nguy cơ cao sinh con bất thường NST tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 6/2011-6/2012, phân lập NST theo tiêu chuẩn của hội nghị quốc tế về Di truyền người 2009 (ISCN), tỉ lệ chọc hút ối do nhóm thai phụ nguy cơ cao vì các xét nghiệm sinh hóa chiếm 53,30%, vì siêu âm thai nghi ngờ bất thường di truyền 29,62%, hội chứng Down 3,32%, hội chứng Edward 1,34% [8].

Liao và cộng sự nghiên cứu tại trung tâm Sản Nhi Quảng Đông, từ tháng 3/2010 đến 9/2011, có 3530 thai phụ được xét nghiệm sàng lọc, trong đó 2204 nguy cơ cao Trisomy 21 thông qua xét nghiệm quý 1 (từ 11-14 tuần) là 138, quý 2 là 2066 (từ 16-24 tuần) 23 trường hợp lệch bội NST 21, 7 trường hợp lệch bội NST 18, 1 trường hợp lệch bội NST 13, 4 trường hợp bất thường NST giới tính, không có âm tính giả và dương tính giả [12]. Nghiên cứu Papoulidis và cộng sự tại trung tâm Thai nhi Thessaloniki, Hy Lạp trên 13500 thai phụ từ 6/2006-6/2010, nguy cơ cao được xác định thông qua yếu tố tuổi mẹ, xét nghiệm sinh hóa, độ mờ da gáy và dấu chứng siêu âm từ tuổi thai 16-33 tuần được chỉ định chọc ối, kết quả có 2,37% bất thường nhiễm sắc thể [15]. Nghiên cứu tại Khoa Di truyền Sanjay Gandhi, Lucknow, Ấn Độ, Muthuswamy và cộng sự nghiên cứu từ 3/2012-8/2014, trên 270 thai phụ nguy cơ cao, kết quả 125 mẫu bình thường, 8

trường hợp lệch bội NST (4 Trisomy 21, 1 Trisomy 18 và 1 Klinefelter), tỉ lệ tiên đoán dương, tiên đoán âm, độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%, âm tính giả và dương tính giả 0% [14].

Nguyễn Thị Như Hoàng nghiên cứu tại Bệnh viện Từ Dũ năm 2013, trên 170 trường hợp chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật QF-PCR, nhóm thai phụ < 35 tuổi có các dạng Trisomy 21, 13, 18 và triploidy, nhóm thai phụ > 35 tuổi chỉ có Trisomy 21, kết quả phát hiện trisomy 21 do xét nghiệm sàng lọc nguy cơ cao, nguy cơ về tuổi mẹ và dấu chứng siêu âm bất thường NST, phát hiện trisomy 13, 18 và triploidy chủ yếu dựa vào dấu hiệu rối loạn NST trên siêu âm và bất thường hình thái trên siêu âm. Độ chính xác QF-PCR 100%, độ nhạy và độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm là 100% [7]. Theo Nguyễn Khắc Hân Hoan, mức độ tương hợp giữa kết quả QF-PCR và karyotype đạt 100%, tuy nhiên QF-PCR không thể biểu hiện bản chất cấu trúc NST của 2 trường hợp trisomy gồm 1 trường hợp Trisomy 18 do NST 18 bị nhân đôi (46,XX,dup(18)) và 1 trường hợp Trisomy 13 do chuyển đoạn hòa nhập tâm (46,XX,-13,+t(13;13)), xét nghiệm QF-PCR cho kết quả nhanh, độ nhạy 100% (36/36), độ đặc hiệu 100% (364/364), tiên đoán dương 100% (36/36), giá trị tiên đoán âm 100% (364/364) [6]. Trong bài tổng quan về QF-PCR, Kathy Mann và Caroline Mackie Ogilvie, Khoa tế bào học bệnh viện Guy's và St Thomas' (London, Anh), QF-PCR dần dần được khẳng định là một phương thức sàng lọc cho kết quả nhanh và hiệu quả hơn các xét nghiệm bộ gen đất liền [13]. Việc ứng dụng QF-PCR còn được áp dụng chẩn đoán sớm giới tính thai nhi, mang lại hiệu quả đánh giá chính xác [11].

Trong 26 trường hợp QF-PCR bất thường, tỉ lệ đồng ý chấm dứt thai kỳ là 96,2%. Điều này cũng tương tự một số nghiên cứu trong nước do đặc điểm về văn hóa, truyền thống, tập quán và tôn giáo của Việt Nam. Đoàn Hữu Nhật Bình nghiên cứu tại bệnh viện Đại học Y Dược Huế, kết quả thai phụ đồng ý chấm dứt thai kỳ sau khi chẩn đoán trước sinh ra bất thường NST là 100% [4]. Thời gian trung bình từ khi khởi phát chuyển dạ đến khi thành công là < 5 ngày chiếm 16%, từ 5-7 ngày 36%, > 7 ngày 48% và không có trường hợp có tai biến xảy ra khi chấm dứt thai kỳ bất thường. Tuổi thai chấm dứt thai kỳ do bất thường NST dưới 26 tuần theo phác đồ điều trị tại bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ, bằng các phương pháp khởi phát chuyển dạ như dò liều với Misoprostol, Kovan, sonde Folley, thời gian trung bình tổng xuất thai khỏi buồng tử cung > 7 ngày. Thời điểm chấm dứt thai kỳ với tuổi thai càng sớm sẽ giảm gánh nặng cho chăm sóc sơ sinh và ít ảnh hưởng sức khỏe sinh sản của thai phụ. Ghi nhận trên siêu âm hình ảnh thai đơn dị tật chiếm đa số trong 26 trường hợp có QF-PCR bất thường (88,4%), đa dị tật 12,6%. Nếu phân loại theo các loại dị tật, nhóm dị tật xương mũi ngắn ghi nhận trên siêu âm tàn suất cao nhất 50% (13/26), da gáy dày chiếm 30,7% (8/26), dị tật hệ thần kinh tỉ lệ 19,2% (5/26), dị tật hệ tim mạch 23% (6/26) (bảng 3).

Trên các trường hợp bất thường QF-PCR có hình ảnh siêu âm thai khi chấm dứt thai kỳ ghi nhận hình ảnh đại thể thai (bảng 3), tương tự một số nghiên cứu ghi nhận đặc điểm hình thái thai sau chấm dứt thai kỳ do DTBS. Trong 1120 trường hợp, Võ Châu Quỳnh Anh ghi nhận có 48 trường hợp được chẩn đoán có bất thường về hình thái thai nhi trên siêu âm, tỷ lệ là 4,3%. Tỷ lệ DTBS hệ thần kinh và hệ tim mạch cao nhất 33,3%, cơ xương khớp 29,2%, hệ tiêu hóa 22,9%, tiếp theo là hệ tiết niệu, đầu – mặt – cổ, thành bụng – ngực,... Tỷ lệ đơn dị tật 56,3%, đa dị tật 43,7%. Theo dõi các trường hợp có DTBS, 4,2% thai chết lưu, 14,5% thai chết sau đình chỉ thai nghén bằng thuốc ở tuổi thai 18-23 tại Khoa Phụ Sản – Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế, còn 81,3% không theo dõi được [3].

V. KẾT LUẬN

Trong 1249 thai phụ xét nghiệm huyết thanh sàng lọc, tỉ lệ thai có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể qua xét nghiệm Combined test là 25,9 %, Triple test là 21,8%. Tỉ lệ thai có kết quả QF-PCR bất thường là 8.3 % (26/314). Trong 26 trường hợp QF-PCR bất thường tỉ lệ đồng ý chấm dứt thai kỳ là 96,2%.

Ứng dụng kỹ thuật sàng lọc nhanh và hiệu quả như Combined test, Triple test, kỹ thuật chẩn đoán QF-PCR giúp thực hiện công tác sàng lọc trước sinh ngày càng tốt hơn. Việc sàng lọc trước sinh không chỉ được thực hiện ở những thai phụ nguy cơ như tuổi hay tiền sử sản khoa, mà nên được khuyến cáo thực hiện thường quy để phát hiện những bất thường nhiễm sắc thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thụy Thúy Ái (2015), *Nghiên cứu kết quả sàng lọc, chẩn đoán trước sinh các trường hợp dị tật bẩm sinh thai nhi ở thai phụ có nguy cơ cao tại Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ*, Luận án bác sĩ chuyên khoa cấp II sản phụ khoa, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2015.
2. Nguyễn Thị Mỹ Anh, Trần Ngọc Bích (2013), “Nhận xét tình hình đình chỉ thai nghén sau hội chẩn liên bệnh viện tại trung tâm chẩn đoán trước sinh bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ tháng 01/07/2010 đến 30/06/2012”, *Tạp chí Y học thực hành* (878) – số 8/2013, tr.22-26.
3. Võ Châu Quỳnh Anh, Võ Văn Đức, Cao Ngọc Thành (2016), “Khảo sát một số loại dị dạng thai nhi trên siêu âm và các yếu tố liên quan từ 05/2011 đến 05/2012 tại bệnh viện Đại học Y Dược Huế”, *Tạp chí y học thực hành* (1000), số 3/2016, tr.107-112.
4. Đoàn Hữu Nhật Bình và cs (2012), “Nghiên cứu sàng lọc và chẩn đoán các ất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 của thai nhi tại khu vực miền Trung”, *Tạp chí Y Dược học (Đại học Y Dược Huế)*, tập 2(1), tr.156-165.
5. Nguyễn Thị Hoa, Hoàng Thị Ngọc Lan (2011), “Giá trị của tuổi mẹ trong sàng lọc trước sinh thai có bất thường nhiễm sắc thể”, *Tạp chí nghiên cứu y học* 77(6) năm 2011, tr.7-12.
6. Nguyễn Khắc Hân Hoan và cs (2013), “Giá trị của QF-PCR trong chẩn đoán nhanh trước sinh rối loạn số lượng nhiễm sắc thể”, *tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 17(3) năm 2103, tr.149-156.
7. Nguyễn Thị Như Hoàng (2013), *Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật QF-PCR (quantitative fluorescent polymerase chain reaction) trong chẩn đoán nhanh trisomy 13, 18, 21*, Luận văn thạc sĩ sinh học, Trường Đại học khoa học Tự Nhiên – Đại học quốc gia thành phố Hồ Chí Minh năm 2013.
8. Hoàng Thị Ngọc Lan và cs (2014), “Những bất thường số lượng nhiễm sắc thể của thai tại trung tâm chẩn đoán trước sinh bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ năm 2011-2012”, *Tạp chí Phụ Sản*, 12(2), tr.156-159.
9. Lê Hồng Thịnh, Nguyễn Hữu Dự và cs (2017), “Tỉ lệ thai Trisomy 21 và một số yếu tố nguy cơ tại Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ”, *Tạp chí Hội nghị Sản phụ khoa Cần Thơ năm 15/4/2017*, tr.257-266.
10. Badenas C. *et al* (2010), “Assessment of QF-PCR as the First Approach in Prenatal Diagnosis”, *Journal of Molecular Diagnosis*; 12 (6), pp.828-834.
11. Kozaric M. *et al* (2017), “Clinical Significance of Conventional Karyotype and QF-PCR in Detection of Fetal Chromosomal Abnormalities”, *Journal Fetal Medecine*, (March 2017) 4, pp.7-12.
12. Liao C. *et al* (2014), “The prevalence of non-detectable chromosomal abnormalities by QF-PCR in amniocentesis for certain referral indication: experience at a mainland Chinese hospital”, *Arch Gynecol Obstet* (2014) 289, pp. 75-78.
13. Mann K., Ogilvie C.M. (2012), “QF-PCR: application, overview and review of the literature”, *Prenatal Diagnosis* 2012; 32, pp.309-314
14. Muthuswamy S. *et al* (2015), “Performance of QF-PCR in targeted prenatal aneuploidy diagnosis: Indian scenario”, *Elsevier – Gene* 562 (2015), pp.55-61.

15. Papoulidis I. *et al* (2012), “Dual testing with QF-PCR and karyotype analysis for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. Evaluation of 13500 cases with consideration of using QF-PCR as a stand-alone test according to referral indications”, *Prenatal Diagnosis* 2012; 32, pp.680-685.

(Ngày nhận bài: 25 / 12 /2019 - Ngày duyệt đăng: 20 / 6 /2020)
