

THIẾT KẾ MỘT PHẦN MỀM "NỘI BỘ" ĐỂ TÍNH NGUY CƠ THAI NHI MẮC TRISOMY 21, TRISOMY 18 VÀ KHUYẾT TẬT HỞ CỦA ỐNG THẦN KINH Ở TUẦN THAI THỨ 15 - 22

Nguyễn Việt Nhân¹, Cao Ngọc Thành¹, Hà Thị Minh Thi¹, Đỗ Thị Thanh Thủy²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Thiết kế một phần mềm “nội bộ” để tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards và khuyết tật hở của ống thần kinh trong sàng lọc trước sinh ở tuần thai 15-22. **Phương pháp:** Dựa trên chương trình Excel của Microsoft Office và các kết quả nghiên cứu về đánh giá nguy cơ đã được công bố chúng tôi thiết kế một phần mềm “nội bộ” cho phép tính nguy cơ các hội chứng và khuyết tật trên theo tuổi mẹ, tuổi thai, tiền sử sinh con bất thường nhiễm sắc thể, các chỉ số huyết thanh AFP, hCG và uE3 đã được hiệu chỉnh. Kết quả được so sánh với phần mềm Prisca bằng test phi tham số. **Kết quả:** Nguy cơ thai nhi mắc Trisomy 21 với ngưỡng từ 1/251 đến 1/350, nguy cơ được tính có xu hướng thấp hơn so với phần mềm Prisca (83,7%). Trường hợp sàng lọc cho kết quả thai có nguy cơ cao mắc Trisomy 21 nhưng kết quả chẩn đoán không mắc Trisomy 21: Phần mềm “nội bộ” cho nguy cơ thấp hơn so với phần mềm Prisca (73%) với 29% trường hợp được phần mềm “nội bộ” tính là nguy cơ thấp hơn 1/250. Trường hợp sàng lọc Trisomy 18 với ngưỡng thấp hơn 1/150: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phần mềm ($P < 0,05$). Trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM AFP cao hơn 1,50: Phần mềm “nội bộ” có xu hướng cho kết quả nguy cơ cao hơn so với phần mềm Prisca (94%). Trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM AFP thấp hơn 1,5: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phần mềm ($P < 0,05$). **Kết luận:** Phần mềm “nội bộ” có đủ các chức năng cần thiết để sử dụng cho việc tính nguy cơ trong sàng lọc trước sinh hội chứng Down, hội chứng Edwards và khuyết tật hở của ống thần ở tuần thai 15-22.

Abstract

DESIGN AN “IN-HOUSE” SOFTWARE FOR CALCULATING THE RISK OF TRISOMY 21, TRISOMY 18 AND OPEN NEURAL TUBE DEFECTS IN THE GESTATIONAL AGED 15 – 22 WEEKS

Nguyen Viet Nhan, Cao Ngoc Thanh, Ha Thi Minh Thi, Do Thi Thanh Thuy

Objectives: Design an “in-house” software for calculating the risk of fetus has Down syndrome, Edwards syndrome and open neural tube defects in prenatal screening at the gestational aged 15-22. **Methods:** Based on the Excel program of Microsoft Office and the articles with the Excel of Microsoft Office and related published articles, we design an “in-house” software based on maternal age, gestational age, history of having children with chromosomal aberrations and adjusted maternal serum markers AFP, hCG and uE3. The results were compared with the results of Prisca software by non-parametric method. **Results:** In cases having the risk of trisomy 21 with the range from 1/251 to 1/350: the risk tends to be lower than Prisca (83.7%). In cases having the

high risks of trisomy 21 in screening but the results of prenatal diagnosis are not trisomy: the risks of “in house” software are lower than the risks of Prisca (73%) with 29% of cases has the risks less than 1/250. In cases of trisomy 18 with the risks are lower than 1/150: there are no statistical significant differences between the two softwares ($P < 0.05$). In screening open neural tube defects, the cases have the threshold higher than 1.50 MoM AFP: The results in the “in house” software tend to higher than Prisca (94%). The cases have the threshold lower than 1.50 MoM AFP: Where the disability, screening of neural tube openings with thresholds lower than 1.5 MoM AFP: there are no statistical significant differences between the two softwares ($P < 0.05$). **Conclusion:** The “in house” software has all the necessary functions for calculating the risk of Down syndrome, Edwards syndrome and open neural tube at the gestational aged 15-22.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Down (thể ba nhiễm 21, trisomy 21) được gặp với tần số từ 1/700 đến 1/1000 [17][12] và hội chứng Edwards (thể ba nhiễm 18, trisomy 18) được gặp với tần số 1/8000 [13] ở trẻ sinh sống là 2 loại bệnh lý di truyền do bất thường số lượng nhiễm sắc thể (NST) được gặp phổ biến hàng đầu trong số các trường hợp bất thường của NST. Trong đó đặc biệt hội chứng Down do tính chất phổ biến và đặc thù của bệnh nên từ thập niên 80 nhiều quốc gia đã triển khai các chương trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh cho hội chứng này trên phạm vi toàn quốc [28][1]. Để chẩn đoán trước sinh hội chứng Down cũng như hội chứng Edwards cần thực hiện lấy nước ối vào tuần thai thứ 15 - 22 hoặc tế bào gai nhau ở tuần thai thứ 12 - 14 để phân tích bộ nhiễm sắc thể của thai nhi, đây là một thủ thuật xâm nhập có nguy cơ gây sảy thai với tần số từ 1% - 2% [30]. Do đó việc thực hiện chẩn đoán chỉ được chỉ định khi có kết quả xét nghiệm sàng lọc cho thấy sản phụ có nguy cơ cao sinh con mắc một trong những hội chứng này.

Từ tuần thai thứ 15 đến 22 việc sàng lọc các hội chứng trên được thực hiện thông qua việc phối hợp giữa nguy cơ nền được tính chủ yếu dựa trên tuổi mẹ, tuổi thai, và nguy cơ tính trên nồng độ của 3 chỉ số huyết thanh trong máu mẹ là AFP (alpha fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin) và uE3 (unconjugated estriol) [33][9] và một số yếu tố khác như đơn thai hay song thai, có hay không

mắc bệnh đái tháo đường phụ thuộc Insulin v.v... Việc đo nồng độ AFP cũng cho phép đánh giá nguy cơ thai nhi mắc khuyết tật hở của ống thần kinh (KTOTK) [7], một loại dị tật bẩm sinh được WHO xếp vào hàng thứ hai trong số 5 loại dị tật bẩm sinh phổ biến nhất.

Để thực hiện việc tính nguy cơ trong sàng lọc đòi hỏi phải có các phần mềm chuyên dụng như T21 (Bi) và PRISCA (Pháp), đây là những phần mềm thương mại với giá khá đắt. Việc xét nghiệm các chỉ số sinh hóa hCG, AFP và uE3 không phải là một xét nghiệm phức tạp và hầu hết các phòng xét nghiệm sinh hóa tuyến tính đều có thể thực hiện xét nghiệm này. Tuy nhiên khó khăn lớn nhất là sở hữu một phần mềm cho phép đánh giá nguy cơ dựa trên kết quả xét nghiệm. Việc gửi mẫu máu tươi và huyết thanh máu mẹ đến các trung tâm lớn có thực hiện xét nghiệm sàng lọc trước sinh như bệnh viện Từ Dũ, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh rất khó thực hiện được trong điều kiện vận chuyển hiện nay: do không đảm bảo thời gian và chất lượng. Điều này trong một thời gian dài đã cản trở sự phát triển của chương trình sàng lọc trước sinh cho hội chứng và khuyết tật trên cho tất cả các sản phụ. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *thiết kế một phần mềm “nội bộ” dựa trên nền Excel để tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down (thể ba nhiễm 21), hội chứng Edwards (thể ba nhiễm 18) và khuyết tật hở ống thần kinh ở tuổi thai từ 15-22 tuần dựa trên ba chỉ số huyết thanh AFP, uE3 và hCG hiệu quả, miễn phí để có thể sử dụng một cách rộng rãi.*

2. PHƯƠNG PHÁP

Căn cứ trên các nghiên cứu của các tác giả về tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards, khuyết tật hở của ống thần kinh, phần mềm Excel của Microsoft được sử dụng để lập một chương trình tự động tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards và khuyết tật của ống thần kinh ở tuần thai thứ 15 – 22 của thai kỳ dựa trên các chỉ số:

- Tuổi mẹ
- Cân nặng
- Tiền sử sinh con mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards
- Tình trạng mắc bệnh đái tháo đường phụ thuộc Insulin
- Tình trạng hút thuốc của mẹ
- Tình trạng thai đơn, thai đôi, thụ tinh trong ống nghiệm
- Tuổi thai được tính dựa trên kết quả đo chiều dài đầu mông bằng siêu âm.
- Nồng độ của các chất AFP (alpha fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin) và uE3 (unconjugated estriol) trong huyết thanh máu mẹ.

Trên cơ sở đó để tính:

- Tuổi mẹ khi sinh
- Tuổi thai
- Ngày sinh dự kiến
- Nguy cơ nền theo tuổi mẹ, tuổi thai và tiền sử đã sinh con mắc bệnh.
- Nguy cơ theo các chỉ số huyết thanh đã được hiệu chỉnh
- Nguy cơ kết hợp giữa nguy cơ nền và nguy cơ theo các chỉ số huyết thanh được hiệu chỉnh
- Kết luận dựa trên ngưỡng nguy cơ.

2.1. Đánh giá nguy cơ nền trong sàng lọc trước sinh hội chứng Down

2.1.1. Tính tuổi mẹ tới khi sinh

Tuổi mẹ dùng trong tính nguy cơ được tính từ ngày sinh và căn cứ trên tuổi thai theo số thập phân và hai số lẻ với quá trình mang thai được tính là 280 ngày. Nguy cơ theo tuổi mẹ sẽ được tính trên tuổi mẹ vào ngày sinh dự kiến.

Ngày sinh dự kiến = Ngày siêu âm BPD +

(280 – tuổi thai theo ngày)

Tuổi mẹ tính tới khi sinh = Ngày sinh dự kiến – ngày sinh của mẹ

2.1.2. Tính tuổi thai theo đường kính lưỡng đỉnh (BPD: biparietal diameter)

Sử dụng phương trình của Hadlock F. P. và cs năm 1982 dựa đường kính lưỡng đỉnh của thai nhi để tính tuổi thai theo tuần thập phân [10]:

Tuổi thai tính theo tuần thập phân dựa trên đường kính lưỡng đỉnh

Tuổi thai theo tuần = $6,8954 + (0,26345 \times \text{BPD mm}) + (0,000008771 \times (\text{BPD mm})^3)$

2.1.3. Tính ngày sinh dự kiến

Với quá trình mang thai được tính là 280 ngày, ngày sinh dự kiến được tính:

Ngày sinh dự kiến = Ngày đo đường kính lưỡng đỉnh – (280 - tuổi thai theo ngày)

2.1.4. Tính nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down theo tuổi mẹ

Sử dụng phương trình của Hetch C. A. và Hook E. B. (1994) để tính nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down theo tuổi mẹ [11].

Nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down theo tuổi mẹ tính tới lúc sinh:

$0,000631 + \exp(-16,60785 + 0,2994 \times \text{tuổi mẹ tới lúc sinh})$

2.1.5. Tính nguy cơ theo tuổi thai

Sử dụng phương trình của Snijders và cs (1999) [25] để tính tỉ lệ tương đối thai nhi mắc hội chứng Down theo tuổi thai (tính theo số thập phân):

Nguy cơ mắc hội chứng Down theo tuổi thai
 $10 \exp(0,2718 \times \log_{10}(x^2) - 1,023 \times \log_{10}(x) + 0,9425)$

x: tuổi thai theo tuần thập phân

2.1.6. Tính nguy cơ theo tuổi mẹ và tuổi thai

Nguy cơ theo tuổi mẹ và tuổi thai tính theo số thập phân (sử dụng định lý Bias) như ví dụ dưới đây:

Nguy cơ theo tuổi mẹ x nguy cơ theo tuổi thai = $0,00281 \times 1,194 = 0,00336$

Nguy cơ này được minh họa dưới dạng tỷ lệ $1/(x-1)$ để thuận lợi cho việc tư vấn với $x = (1/0,00336) - 1 = 297$

Như vậy nguy cơ tính theo tuổi mẹ và tuổi thai trong trường hợp này là 1/ 297

2.1.7. Tính nguy cơ tái phát

Được tính dựa trên nghiên cứu của Nicholas Wald và cs (2000) trong điều kiện không có tình trạng chuyển đoạn cân bằng của NST 21, nguy cơ tái phát được tính bằng thêm 0,34% vào nguy cơ theo tuổi mẹ khi sinh hoặc 0,42% vào quý II của thai kỳ [32].

2.2. Đánh giá nguy cơ nền trong sàng lọc trước sinh hội chứng Edwards

2.2.1. Nguy cơ sinh con mắc hội chứng Edwards theo tuổi mẹ và tuổi thai

Dựa trên phương pháp tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Edwards theo tuổi mẹ và tuổi thai dựa trên tương quan tỷ lệ của thể ba nhiễm 21 và 18 theo phương pháp của Snijder và cs (1995) [27]:

Bước 1: Sử dụng phương trình của Hetch C. A. và Hook E. B. (1994) để tính nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down theo tuổi mẹ [11]

Nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down theo tuổi mẹ tính tới lúc sinh:

$0,000631 + \exp(-16,60785 + 0,2994 \times \text{tuổi mẹ tới lúc sinh})$.

Bước 2: Dựa trên phương trình hồi quy tuyến tính về mối tương quan giữa tỉ lệ thai nhi mắc thể ba nhiễm 21 và ba nhiễm 18 ở các tuổi thai để suy ra tỉ lệ tương đối thai nhi mắc hội chứng Edwards ở tuổi thai tương ứng.

Tỉ lệ tương đối thai nhi mắc thể ba nhiễm 18(a):

$$a = 1,236 \times b - 1,147$$

b: tỉ lệ tương đối thai nhi mắc thể ba nhiễm 21 ở tuổi thai tương ứng theo phương trình của Snijders và cs (1999) [26].

Bước 3: Nhân tỉ lệ tương đối thai nhi mắc thể ba nhiễm theo tuổi thai với nguy cơ thai nhi mắc thể ba nhiễm 21 theo tuổi mẹ tới khi sinh để biết được nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Edwards theo tuổi mẹ và tuổi thai.

Nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Edwards theo tuổi mẹ và tuổi thai

Nguy cơ T21 theo tuổi mẹ tới lúc sinh x Tỉ lệ tương đối thai nhi mắc thể ba nhiễm 18

2.2.2. Nguy cơ tái phát

Được tính theo nghiên cứu của Nicolaides K. H. (2004), trường hợp đã từng mang thai hoặc sinh con mắc thể ba nhiễm 18, nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down sẽ được tính thêm 0,75% cho đầu quý II của thai kỳ hoặc 0,09% vào lúc sinh [19].

2.3. Đánh giá nguy cơ dựa vào các chỉ số huyết thanh trong sàng lọc trước sinh hội chứng Down và hội chứng Edwards

2.3.1. Tính bội số trung vị (MOM) của các chỉ số huyết thanh

▪ *Xác định số trung vị (median)*

Các giá trị trung vị tính theo tuần tuổi thai được dựa trên kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Thủy [38] theo phương trình hồi quy số mũ $y = \exp(a + bx)$

(Với x là tuổi thai tính theo ngày)

Bảng 2.1. Các tham số được sử dụng để tính số trung vị ứng với từng tuổi thai cho các chỉ số huyết thanh.

Các tham số	AFP (IU/mL)	hCG (mIU/mL)	uE3 (ng/mL)
a	0,699591447	12,65621653	-3,07232619
b	0,024025929	-0,01847623	0,036047884

▪ *Bội số trung vị (MoM: Multiple of Median)*

Giá trị bội số trung vị (MoM) được tính bằng cách chia nồng độ một chỉ số huyết thanh máu mẹ (hCG, AFP hoặc uE3) đo được của mỗi sản phụ ở một tuổi thai nhất định với giá trị trung vị của chỉ số đó ứng với tuổi thai tương ứng [29].

$AFP = a / \exp(0,699591447 + 0,024025929 \times \text{tuổi thai theo ngày})$

a: Nồng độ AFP đo được, đơn vị IU/mL

$uE3 = b / \exp(-3,07232619 + 0,036047884 \times \text{tuổi thai theo ngày})$

b: Nồng độ uE3 đo được, đơn vị ng/mL

$hCG = c / \exp(12.65621653 - 0.01847623 \times \text{tuổi thai theo ngày})$

c : Nồng độ hCG đo được, đơn vị mIU/mL

2.3.2. Hiệu chỉnh theo trọng lượng của sản phụ

Để hiệu chỉnh các chỉ số huyết thanh theo cân nặng của mẹ chúng tôi đã dựa trên kết quả sàng lọc của 9771 sản phụ trên hệ thống Immulite do Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp để thiết lập phương trình hồi quy tuyến tính cho mỗi chỉ số với khoảng trọng lượng 5kg.

2.3.3. Hiệu chỉnh theo chủng tộc

Các chỉ số huyết thanh máu mẹ của người Nam Á được chuyển đổi sang chỉ số tương ứng của người da trắng dựa trên nghiên cứu của Watt và cs (1996) [35] theo bảng sau:

Bảng 2.3. Tỷ số của ba chỉ số huyết thanh ở phụ nữ da trắng và phụ nữ Nam Á, có và không có hiệu chỉnh theo cân nặng

Chỉ số huyết thanh	Số lượng		Tỷ số MoM (95%CI) Phụ nữ Nam Á/ Phụ nữ da trắng		Tỷ số MoM điều chỉnh theo cân nặng và không được điều chỉnh theo cân nặng
	Phụ nữ da trắng	Phụ nữ Nam Á	Không điều chỉnh theo cân nặng	Điều chỉnh theo cân nặng	
AFP	9462	4392	1,03(1,02-1,05)	0,94(0,93-0,96)	0,91
uE ₃	9459	4391	1,11(1,09-1,13)	1,07(1,06-1,09)	0,96
hCG	9459	4391	1,12(1,10-1,15)	1,06(1,03-1,08)	0,95

MoM: *bội số trung vị (multiple of median)*, CI: *khoảng tin cậy (confidence interval)*

Để điều chỉnh MoM của các chỉ số huyết thanh máu mẹ, MoM đã hiệu chỉnh cân nặng của người Việt Nam (MoM_{VN}) được chuyển đổi thành tỷ số MoM của người da trắng theo cách sau:

AFP: MoM_{VN} (đã hiệu chỉnh theo cân nặng) / 0,94

hCG: MoM_{VN} (đã hiệu chỉnh theo cân nặng) / 1,06

uE₃: MoM_{VN} (đã hiệu chỉnh theo cân nặng) / 1,07

2.3.4. Hiệu chỉnh trong trường hợp song thai

Căn cứ trên nghiên cứu của Nicholas Wald và cs [18] để tính nguy cơ trong trường hợp song thai, chỉ số MoM (đã hiệu chỉnh theo cân nặng) của AFP, uE₃ và hCG lần lượt được chia cho 2,13; 1,67 và 1,84.

2.3.5. Hiệu chỉnh trong trường hợp mẹ bị đái tháo đường phụ thuộc Insulin

Căn cứ trên nghiên cứu của Wayne H. và cs [36] để tính nguy cơ trong trường hợp mẹ bị

Bảng 2.2. Các tham số được sử dụng để hiệu chỉnh nồng độ các chỉ số huyết thanh máu mẹ theo cân nặng.

Các tham số	AFP	uE ₃	hCG
a	-0,012	-0,004	-0,004
b	1,784	1,191	1,185

MoM của mỗi sản phụ được hiệu chỉnh theo cân nặng theo phương trình hồi quy tuyến tính dưới đây:

MoM hiệu chỉnh theo cân nặng = MoM chưa hiệu chỉnh / (ax+b)

trong đó x là cân nặng của sản phụ theo kg.

đái tháo đường phụ thuộc Insulin, MoM AFP của sản phụ sau khi được hiệu chỉnh theo cân nặng sẽ được chia cho 0,88 và MoM uE₃ của sản phụ sau khi được hiệu chỉnh theo cân nặng sẽ được chia cho 0,95.

2.3.6. Hiệu chỉnh trong trường hợp mẹ hút thuốc

Căn cứ trên nghiên cứu của Alicja R. R. [2] chúng tôi không hiệu chỉnh nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down trong trường hợp mẹ hút thuốc

2.3.7. Sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (kích thích rụng trứng hoặc thụ tinh trong ống nghiệm)

Căn cứ trên nghiên cứu của Rice và cs năm 2005 [24] chúng tôi không hiệu chỉnh nồng độ trong sàng lọc hội chứng Down ở quý II của thai kỳ ở nhóm sản phụ được hỗ trợ sinh sản bằng kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm.

2.3.8. Đánh giá nguy cơ dựa trên ba chỉ số AFP, uE3 và hCG

Với 3 chỉ số huyết thanh AFP, uE3 và hCG nguy cơ mắc được tính dựa trên phân bố chuẩn logarit ba biến số ở mỗi nhóm thai kỳ bình thường và mắc hội chứng Down như sau [14] [15][23]:

$$f(x, y, z) = \sum_{i=1}^n G_i(x, y, z; \mu_x, \mu_y, \mu_z; \sigma_x, \sigma_y, \sigma_z; \rho_{xy}, \rho_{xz}, \rho_{yz}; N)$$

$$G_i = \left[\frac{N_i}{(2\pi)^{3/2} \sigma_{xi} \sigma_{yi} \sigma_{zi} \Delta_i^{1/2}} \right] \times \exp \left[-\frac{1}{2} \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 A_{jki} u_{ji} u_{ki} \right]$$

Trong đó:

$$u_{1i} = \frac{x - \mu_{xi}}{\sigma_{xi}}; u_{2i} = \frac{y - \mu_{yi}}{\sigma_{yi}}; u_{3i} = \frac{z - \mu_{zi}}{\sigma_{zi}}$$

2.3.9 Sử dụng kết quả nghiên cứu của Cuckle trong sàng lọc trước sinh hội chứng Down

Bảng 2.4. Trị số trung bình (MoM) trong trường hợp hội chứng Down và độ lệch chuẩn ($\log_{10}$) của các chỉ số huyết thanh trong trường hợp Down và trường hợp bình thường.

Chỉ số	Hội chứng Down		Độ lệch chuẩn ($\log_{10}$) ở thai kỳ bình thường
	Trị trung bình (MoM)	Độ lệch chuẩn ($\log_{10}$)	
AFP	0,73	0,181	0,165
hCG	2,02	0,282	0,247
uE3	0,73	0,182	0,138

Để tăng hiệu quả của việc tính nguy cơ chúng tôi đã sử dụng kết quả nghiên cứu của Cuckle [5][6] dựa trên phương pháp phân tích meta (meta analysis) với các trị trung bình đều được đưa về dạng bội số trung vị (MoM) ở tuần thai tương ứng và giá trị $\log_{10}$ của chúng được dùng trong tính toán. Giá trị trung bình (MoM) của thai kỳ bình thường được lấy bằng 1,0 hay bằng 0 với $\log_{10}$. Trị

trung bình (MoM) trong trường hợp thai kỳ mắc hội chứng Down, độ lệch chuẩn trong trường hợp hội chứng Down và trường hợp bình thường thu được qua phương pháp phân tích meta từ các nghiên cứu đã công bố được giới thiệu trong bảng 2.4. Bảng 2.5 giới thiệu hệ số tương quan giữa các chỉ số huyết thanh trong trường hợp hội chứng Down và trường hợp bình thường:

$$A_{11i} = (1 - \rho_{xzi}^2) \Delta_i^{-1}$$

$$A_{22i} = (1 - \rho_{xzi}^2) \Delta_i^{-1}$$

$$A_{33i} = (1 - \rho_{yzi}^2) \Delta_i^{-1}$$

$$A_{12i} = A_{21i} = (\rho_{xzi} \rho_{yzi} - \rho_{xyi}) \Delta_i^{-1}$$

$$A_{13i} = A_{31i} = (\rho_{xzi} \rho_{yzi} - \rho_{xzi}) \Delta_i^{-1}$$

$$A_{23i} = A_{32i} = (\rho_{yzi} \rho_{xzi} - \rho_{yzi}) \Delta_i^{-1}$$

Với:

- x : MoM của nồng độ AFP sản phụ.

- y : MoM của nồng độ uE3 sản phụ.

- z : MoM của nồng độ hCG sản phụ.

- μ_x : Trị trung bình của MoM AFP.

- μ_y : Trị trung bình của MoM uE3.

- μ_z : Trị trung bình của MoM hCG.

- σ_x : Độ lệch chuẩn của MoM AFP.

- σ_y : Độ lệch chuẩn của MoM uE3.

- σ_z : Độ lệch chuẩn của MoM hCG.

Tất cả các trị số trên đều ở dạng logarit thập phân ($\log_{10}$)

- ρ_{xy} : Hệ số tương quan giữa AFP và uE3

- ρ_{xz} : Hệ số tương quan giữa AFP và hCG

- ρ_{yz} : Hệ số tương quan giữa hCG và uE3

- $N_i = 1$

Bảng 2.5. Hệ số tương quan giữa các chỉ số huyết thanh trong trường hợp hội chứng Down và trường hợp thai kỳ bình thường.

Các chỉ số	Hội chứng Down	Thai kỳ bình thường
AFP & hCG	- 0,008	0,122
AFP & uE3	0,366	0,210
uE3 & hCG	- 0,225	- 0,092

2.3.10 Phương pháp tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Edwards

Sử dụng các thông số trị trung bình, độ lệch chuẩn và hệ số tương quan của các chỉ số AFP, uE3 và hCG trong trường hợp thai nhi mắc hội chứng Edwards trong nghiên cứu của Palomaki và cs (1995) [8] để tính nguy cơ (bảng 2.6), các giá trị của nhóm bình thường được lấy từ nghiên cứu của Wald và cs (1992) [34].

Bảng 2.6. Bội số trung vị (MoM) và độ lệch chuẩn ($\log_{10}$) của các chỉ số huyết thanh trong trường hợp hội chứng Edwards và trường hợp bình thường.

Chỉ số	Thẻ ba nhiễm 18		Độ lệch chuẩn ($\log_{10}$) ở thai kỳ bình thường
	Trị trung bình (MoM) ($\log_{10}$)	Độ lệch chuẩn ($\log_{10}$)	
AFP	-0,1970	0,2239	0,1976
hCG	-0,4396	0,2419	0,3772
uE3	-0,3991	0,1437	0,2938

Bảng 2.7 giới thiệu hệ số tương quan giữa các chỉ số huyết thanh trong trường hợp hội chứng Edwards và trường hợp bình thường:

Bảng 2.7. Hệ số tương quan giữa các chỉ số huyết thanh trong trường hợp hội chứng Edwards và trường hợp thai kỳ bình thường.

Các chỉ số	Hội chứng Down	Thai kỳ bình thường
AFP & hCG	0,0338	0,0314
AFP & uE3	0,2321	0,2501
uE3 & hCG	- 0,2122	0,0944

2.4. Cách tính nguy cơ

Việc tính nguy cơ sinh con mắc trisomy được tính theo các bước sau

Bước 1: Tính nguy cơ nền

Nguy cơ dựa trên tuổi mẹ và tuổi thai

Ví dụ: Mẹ 35 tuổi (tính tới lúc sinh con) sẽ có nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down theo tuổi mẹ là:

$$0,000631 + \exp(-16,60785 + 0,2994 \times 35) = 0,00281$$

Mẹ đang mang thai 135 ngày (19,2 tuần) sẽ có nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down theo tuổi thai là:

$$10^{(0,2718 \times \log_{10}(x2) - 1,023 \times \log_{10}(x)) + 0,9425} = 1,194$$

Nguy cơ theo tuổi mẹ và tuổi thai tính theo số thập phân:

Nguy cơ theo tuổi mẹ x nguy cơ theo tuổi thai = $0,00281 \times 1,194 = 0,00336$

Nguy cơ này được minh họa dưới dạng tỷ lệ 1/x để thuận lợi cho việc tư vấn với

$$x = 1/0,00336 = 298$$

Nguy cơ tính theo tuổi mẹ và tuổi thai:

$$1/298$$

Tính nguy cơ bổ sung nếu mẹ có tiền sử sinh con mắc hội chứng Down.

Nếu đã sinh con mắc hội chứng Down thì nguy cơ nền được tính cộng thêm 0,75%.

Trong ví dụ trên nên bà mẹ trước đây đã sinh con mắc hội chứng Down thì nguy cơ nền sẽ là:

$0,00336 + 0,0075 = 0,01086$ ứng với nguy cơ 1/92.

Bước 2: *Tính nguy cơ theo các chỉ số huyết thanh của AFP, uE3 và hCG*

Tính nguy cơ theo các chỉ số huyết thanh của AFP, uE3 và hCG trong máu mẹ đã được hiệu chỉnh dựa trên cân nặng, tình trạng đái tháo đường phụ thuộc insulin v.v...

Giả sử với :

Nồng độ AFP (IU/mL) = 45,9; hCG (mIU/mL) = 53 650 và uE3 (ng/mL) = 5,7

Nguy cơ mắc (LR) theo 3 chỉ số huyết thanh sẽ là: 1,4795

Bước 3:

Tính nguy cơ kết hợp để tính nguy cơ cuối cùng thai nhi mắc hội chứng Down

Nguy cơ kết hợp = Nguy cơ nền x nguy cơ theo các chỉ số huyết thanh

$0,01806 \times 1,4795 = 0,016$

Kết quả được xuất dưới dạng tỷ lệ:

$1:(1/0,016) = 1:62$

2.5. Ngưỡng nguy cơ (risk cut-off)

Hội chứng Down

Căn cứ trên nghiên cứu của Muller F. và cs [16], hướng dẫn sàng lọc trước sinh cho hội chứng Down của Hiệp hội Di truyền học người của Úc (HGSA: Human Genetic Society of Australasia), RANZCOG (the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists [22], ACMG (American College of Medical Genetics) ngưỡng nguy cơ $\geq 1:250$ được sử dụng với tỷ lệ phát hiện là 60% và tỷ lệ dương tính sai là 5% [3].

Hội chứng Edwards

Dựa trên nghiên cứu của Palomaki G.E. và cs [21] ở quý II với 3 chỉ số huyết thanh mẹ AFP, uE3 và hCG trong sàng lọc trisomy 18,

ngưỡng nguy cơ $\geq 1:150$ được sử dụng với tỷ lệ phát hiện là 77% và tỷ lệ dương tính sai là 0,3% [21].

2.6. Tính nguy cơ mắc khuyết tật của ống thần kinh

2.6.1. Chỉ số huyết thanh được sử dụng

AFP huyết thanh mẹ được sử dụng trong sàng lọc các trường hợp bất thường số lượng NST 21, 18 trong quý hai của thai kỳ cũng được sử dụng để sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh [7].

2.6.2. Thời điểm sàng lọc

Thời điểm sàng lọc các khuyết tật hở của ống thần kinh được thực hiện từ tuần thứ 16 đến 18 của thai kỳ, tuy nhiên việc sàng lọc có thể được thực hiện trong giới hạn rộng hơn từ 15 đến 22 tuần.

2.6.3. Ngưỡng nguy cơ (Risk cut-off)

Căn cứ trên nghiên cứu của Johnson A.M. và cs, nghiên cứu của Norem C.T. và cs [20], ACMG (American College of Medical Genetics) [4] chúng tôi chọn ngưỡng nguy cơ căn cứ trên chỉ số AFP huyết thanh mẹ ở quý II của thai kỳ cho khuyết tật hở của ống thần kinh là 2 MoM đối với trường hợp đơn thai, tất cả các trường hợp có bội số trung vị từ 2MoM trở lên được coi là có nguy cơ cao và sản phụ được tư vấn để được chẩn đoán xác định. Đối với các trường hợp song thai chúng tôi sử dụng ngưỡng nguy cơ là 4MoM [7].

Trường hợp mẹ bị đái tháo đường, căn cứ trên nghiên cứu của Ulrich S. và Iris B. chúng tôi sử dụng MoM sau khi đã hiệu chỉnh cân nặng như ở những sản phụ không bị đái tháo đường [31].

2.7. Xử lý kết quả nghiên cứu.

Kết quả phân tích nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards và khuyết tật hở của ống thần kinh của phần mềm “nội bộ” được so sánh với kết quả tách từ file dữ liệu kết quả phân tích nguy cơ của phần mềm Prisca dựa trên kết quả xét nghiệm nồng độ AFP, hCG và uE3 trên hệ thống sinh hóa miễn

dịch tự động Immulite 2000 do đơn vị sàng lọc trước sinh của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp.

Kết quả nghiên cứu được so sánh bằng test phi tham số (non parametric methods) dựa vào dấu hiệu (sign test) [37], trong đó:

r: tổng dấu (+); s: tổng dấu (-) và $n = r + s$ và giá trị k được tra trong bảng giá trị tối thiểu (critical values) với $P = 0,05$.

3. THIẾT KẾ PHẦN MỀM “NỘI BỘ”

Mở một tệp bảng tính của Excel, Microsoft Office 2007, trong tệp gồm 3 bảng tính với 3 chức năng: (1) Tính nguy cơ “Risk”; (2) Cơ sở dữ liệu “Data” và (3) Lưu trữ thông tin “Save”. Bảng tính nguy cơ và bảng lưu trữ thông tin đều được khóa bởi password ở những vị trí cần thiết để tránh thay đổi, bảng tính cơ sở dữ liệu được khóa hoàn toàn bởi password. Trong các công thức tính vị trí của các ô trên bảng tính có thể thay đổi tùy thuộc vào người thiết kế.

3.1. Bảng tính nguy cơ “Risk”

3.1.1. Phần chung:

Được thiết kế để người sử dụng nhập các thông tin vào ô quy định gồm: (1) Ngày đánh giá; (2) Họ và chữ lót của mẹ; (3) Tên mẹ; (4) Địa chỉ; (5) Điện thoại; (6) Ngày sinh; (7) Trọng lượng sản phụ (kg); (8) Đã có con bị Down trong lần sinh trước (Có: C; Không: K); (8) Tiền sử sinh con mắc hội chứng Edwards (C: có ; K: không).

Phía trên có hàng trống để người sử dụng có thể điền tên của bệnh viện hoặc phòng khám và địa chỉ, số điện thoại liên lạc. Phía dưới có hàng trống để điền tên của người sử dụng.

3.1.2. Phần nhập kết quả siêu âm

Người sử dụng sẽ nhập: (1) Ngày siêu âm đo BPD; (2) Trình trạng song thai hay đơn thai; (3) Đường kính lưỡng đỉnh (BPD).

3.1.3. Phần nhập kết quả xét nghiệm test bộ ba (triple test)

Người sử dụng sẽ nhập (1) Ngày thực hiện; (2) Trình trạng hút thuốc (Có: C; Không:K);

(3) Tình trạng mẹ bị đái tháo đường phụ thuộc Insulin (Có: C; Không: K); (4) Nồng độ AFP (IU/mL); (5) Nồng độ hCG (mIU/mL); (6) Nồng độ uE3 (ng/mL).

3.1.4. Phân tích nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down (trisomy 21)

Các kết quả trong mục này được tính tự động trên bảng tính “data” sau đó kết quả được link tới ô tương ứng trên bảng tính “risk”, trên phần này sẽ hiển thị các mục: (1) Ngày sinh dự kiến (+/- 5 ngày); (2) Tuổi mẹ đến lúc sinh; (3) Tuổi thai (tính theo tuần); (4) Nguy cơ nền (theo tuổi mẹ, tuổi thai và tiền sử) $1/x$; (5) Nguy cơ theo AFP - hCG - uE3; (6) Nguy cơ kết hợp T21: Sử dụng hàm IF để loại trừ các sự kiện để lấy kết quả từ bảng tính data. (7) Chỉ định lấy nước ối: dùng ngưỡng $1/250$ và sử dụng hàm IF để ghi “có” nếu nguy cơ cao hơn hoặc bằng $1/250$ và “không” nếu nguy cơ thấp hơn $1/250$.

3.1.5. Nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Edwards

Các kết quả trong mục này được tính tự động trên bảng tính “data” sau đó kết quả được link tới ô tương ứng trên bảng tính “risk”, trên phần này sẽ hiển thị các mục: (1) Nguy cơ nền (theo tuổi mẹ, tuổi thai và tiền sử); (2) Nguy cơ theo AFP - hCG - uE3; (3) Nguy cơ kết hợp: Sử dụng hàm IF để loại trừ các sự kiện để lấy kết quả từ bảng tính data; (4) Chỉ định lấy nước ối: dùng ngưỡng $1/150$.

3.1.6. Nguy cơ mắc khuyết tật của ống thần kinh

Các kết quả trong mục này được tính tự động trên bảng tính “data” sau đó kết quả được link tới ô tương ứng trên bảng tính “risk”, trên phần này sẽ hiển thị các mục: (1) AFP theo MoM; (2) Nguy cơ mắc khuyết tật của ống thần kinh (ngưỡng 2MoM);

3.1.7. Phần kết luận và tư vấn

Phần kết luận cho khả năng thai nhi mắc hội chứng Down và hội chứng Edwards: Gồm 2 kết luận liên quan đến nguy cơ thai nhi mắc

hội chứng Down và hội chứng Edwards, phụ thuộc vào nguy cơ kết hợp được tính ở trên mà kết luận sẽ xuất hiện tự động với nội dung: (1) Nguy cơ thấp; (2) Tăng nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down (hoặc hội chứng Edwards).

Phần kết luận cho khả năng thai nhi mắc khuyết tật hở của ống thần kinh: Gồm 2 kết luận liên quan đến nguy cơ thai nhi mắc khuyết tật hở của ống thần kinh, phụ thuộc vào nguy cơ kết hợp được tính ở trên mà kết luận sẽ xuất hiện tự động với nội dung: (1) Có nguy cơ thấp thai nhi bị khuyết tật hở của ống thần kinh; (2) Có nguy cơ cao thai nhi bị khuyết tật hở của ống thần kinh.

Phần tư vấn được để trống để người tư vấn có thể điền các thông tin cần thiết cho sản phụ dựa trên kết quả sàng lọc.

3.1.8. Các macro:

Trên 2 hàng đầu tiên của bảng tính nguy cơ, chức năng lập macro của Excel được sử dụng để tạo nên các hộp **LUU**: khi click vào ô này sẽ cho phép tự động chuyển thông tin của sản phụ qua bảng lưu; hộp **IN**: khi click vào ô này sẽ cho phép in kết quả để trả sản phụ và hộp **XÓA**: khi click ô này sẽ xóa toàn bộ thông tin của sản phụ trước đó để nhập mới.

3.2. Bảng dữ liệu "Data"

Bảng dữ liệu là bảng thực hiện các tính toán dựa trên các thông tin của sản phụ được nhập trên bảng tính nguy cơ. Các thuật toán được thực hiện dựa trên các kết quả nghiên cứu đã được công bố, thông tin về nguồn dữ liệu sử dụng được ghi trong các comment của các ô tương ứng với việc sử dụng nguồn dữ liệu đó. Bảng được khóa toàn bộ để không thể sửa chữa nội dung.

3.3. Bảng lưu "Save"

Bảng lưu dùng để lưu kết quả của tất cả sản phụ, bao gồm tất cả các thông tin có trên bảng tính nguy cơ.

3.4. Bảng hướng dẫn "Help"

Hướng dẫn các cài đặt cần thiết để đảm bảo tính ổn định trong quá trình chạy phần mềm "in-house" khi sử dụng Excel 3 hoặc Excel 7.

3.5. Cách tính nguy cơ trên phần mềm "nội bộ"

Để tính nguy cơ cho mỗi sản phụ, người sử dụng thực hiện các bước sau:

- **Bước 1:** Mở chương trình Excel của Microsoft Office.
- **Bước 2:** Bấm vào nút XOA trên 3 hàng đầu tiên của bảng để xóa các thông tin của sản phụ đã tính trước đó.
- **Bước 3:** Nhập các thông tin theo yêu cầu vào các ô. Kết quả tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards, nguy cơ mắc khuyết tật hở của ống thần kinh và các thông tin về ngày sinh dự kiến, tuổi mẹ đến lúc sinh, tuổi thai và nội dung trong phần kết luận sẽ tự động xuất hiện.
- **Bước 4:** Điền vào ô tư vấn những thông tin cần thiết cho sản phụ.
- **Bước 5:** Bấm nút IN trên 3 hàng đầu tiên của bảng để in kết quả.
- **Bước 6:** Bấm nút LUU trên 3 hàng đầu tiên của bảng để lưu kết quả.
- **Bước 7:** Trên bảng lưu, chọn ô kết tiếp trên cột A, nhấp chuột phải, chọn "past special" trên Menu, chọn "transpose" và bấm OK để lưu toàn bộ thông tin.

4. KẾT QUẢ

4.1. Tính nguy cơ thai nhi mắc trisomy

4.1.1. Trường hợp sàng lọc cho kết quả thai có nguy cơ mắc trisomy 21 với ngưỡng từ 1/251 đến 1/350.

49 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá thai có nguy cơ mắc trisomy 21 với ngưỡng nguy cơ từ 1/251 – 1/350 được so sánh với kết quả sàng lọc của phần mềm "nội bộ".

Kết quả: $r(+) = 41$; $s(-) = 8$; $n = 49$, $k = 9 > 8$

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm với $P = 0,05$, trong đó phần mềm "nội bộ" có xu hướng cho nguy cơ thấp hơn. Với phần mềm của chúng tôi, có 8/49 trường hợp có kết quả sàng lọc cho nguy cơ cao hơn so với phần mềm Prisca, trong đó 1 trường hợp cho nguy cơ $< 1/250$.

4.1.2. Trường hợp sàng lọc cho kết quả thai có nguy cơ cao mắc trisomy 21 nhưng kết quả chẩn đoán không mắc trisomy 21

35 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá thai có nguy cơ cao mắc trisomy 21 với ngưỡng nguy cơ $>1/250$. Sau đó sản phụ được lấy nước ối để chẩn đoán và cho kết quả thai nhi không mắc trisomy 21.

Kết quả: $r(+) = 25$; $s(-) = 9$; $n = 34$, $k = 10 > 9$

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm với $P = 0,05$, trong đó phần mềm “nội bộ” cho nguy cơ thấp hơn. Với phần mềm của chúng tôi, có 10/35 số trường hợp có kết quả $<1/250$ chiếm 29%.

4.1.3. Trường hợp sàng lọc trisomy 18 với ngưỡng thấp hơn 1/150

45 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá thai có nguy cơ mắc trisomy 18 với ngưỡng nguy cơ thấp hơn 1/150 được so sánh với kết quả sàng lọc của phần mềm “nội bộ”.

Kết quả: $r(+) = 14$; $s(-) = 31$; $n = 45$, $k = 15 < 14$

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm với $P = 0,05$, trong đó phần mềm “nội bộ” có xu hướng cho kết quả nguy cơ cao hơn trong những trường hợp phần mềm Prisca.

4.1.4. Trường hợp sàng lọc trisomy 18 với ngưỡng cao hơn 1/250

38 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá thai có nguy cơ mắc trisomy 18 với ngưỡng nguy cơ cao hơn 1/250 được so sánh với kết quả sàng lọc của phần mềm “nội bộ”.

Kết quả: $r(+) = 16$; $s(-) = 22$; $n = 38$, $k = 12 < 16$

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm với $P = 0,05$, trong đó phần mềm “nội bộ” có xu hướng cho kết quả nguy cơ cao hơn phần mềm Prisca. Trong số 21 trường hợp được phần mềm Prisca tính nguy cơ cao hơn 1/150 có 4 trường hợp được phần mềm “nội bộ” tính nguy cơ thấp hơn 1/150.

4.2. Tính nguy cơ thai nhi mắc khuyết tật hở của ống thần kinh

4.2.1. Trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM AFP cao hơn 1,50.

Trong trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh, 16 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá có ngưỡng MoM của AFP cao hơn 1,5 được so sánh với kết quả sàng lọc của phần mềm “nội bộ”.

Kết quả: $r(+) = 15$; $s(-) = 1$; $n = 16$, $k = 3 > 1$

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm với $P = 0,05$, trong đó phần mềm “nội bộ” có xu hướng cho kết quả nguy cơ cao hơn so với phần mềm Prisca.

4.2.2. Trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM AFP thấp hơn 1,5

Trong trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh, 47 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá có ngưỡng MoM của AFP thấp hơn 1,50 được so sánh với kết quả sàng lọc của phần mềm “nội bộ”.

Kết quả: $r(+) = 15$; $s(-) = 27$; $n = 43$, $k = 14 < 15$

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm với $P = 0,05$.

5. BÀN LUẬN

5.1. Tính nguy cơ thai nhi mắc trisomy

5.1.1. Sàng lọc cho kết quả thai có nguy cơ mắc hội chứng Down với ngưỡng từ 1/251 đến 1/350.

Có 49 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá thai có nguy cơ mắc trisomy 21 với ngưỡng nguy cơ từ 1/251 – 1/350, sở dĩ chúng tôi chọn ngưỡng này vì các trường hợp có nguy cơ thấp hơn 1/350 chắc chắn phần mềm “nội bộ” cũng sẽ cho kết quả nguy cơ thấp. Đánh giá các trường hợp có nguy cơ thấp nhưng cận ngưỡng 1/250 sẽ cho phép so sánh tốt hơn. Với phần mềm “nội bộ” khi sử dụng số liệu của 49 sản phụ này để tính nguy cơ, kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$) so với phần mềm Prisca. Chỉ có 1 trường hợp được tính nguy cơ là 1/304 đối với phần mềm Prisca nhưng phần mềm “nội bộ” nguy cơ này là 1/162 tuy nhiên chúng tôi không có điều kiện thăm tra lại trường hợp

này, 48 trường hợp còn lại đều có nguy cơ thấp ($<1/250$) chiếm 98% nhưng nguy cơ được tính bởi phần mềm “nội bộ” có xu hướng thấp hơn so với phần mềm Prisca (83,7%).

5.1.2. Sàng lọc cho kết quả thai có nguy cơ cao hội chứng Down nhưng kết quả chẩn đoán không mắc hội chứng Down

Căn cứ trên 35 trường hợp được lấy ối để chẩn đoán thai nhi mắc trisomy 21 do được phần mềm Prisca của Immulite đánh giá thai có nguy cơ cao mắc trisomy 21 với ngưỡng nguy cơ $>1/250$. Kết quả chẩn đoán cho thấy tất cả thai nhi đều không mắc trisomy 21. Khi đánh giá những sản phụ này bằng phần mềm “nội bộ” chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kết quả của 2 phần mềm ($P<0,05$). Phần mềm “nội bộ” cho nguy cơ thấp hơn so với phần mềm Prisca (73%) đặc biệt trong 35 trường hợp này có 10 trường hợp được phần mềm “nội bộ” tính là nguy cơ thấp hơn $1/250$ chiếm 29% có nghĩa là nếu được sàng lọc với phần mềm “nội bộ” những sản phụ này đã tránh được chỉ định lấy ối để chẩn đoán.

Mặc dù chỉ có một số ít trường hợp được chẩn đoán xác định nhưng với kết quả trên cho thấy phần mềm “nội bộ” cho phép giảm thiểu chỉ định lấy ối để chẩn đoán đồng nghĩa với việc giảm thiểu nguy cơ sảy thai do biện pháp chẩn đoán can thiệp và giảm thiểu chi phí. Rất tiếc do những trở ngại trong công tác quản lý dữ liệu trong chẩn đoán trước sinh nên chúng tôi không có điều kiện đối chiếu được nhiều hơn để so sánh một cách hiệu quả giá trị của 2 phần mềm.

5.1.3. Sàng lọc hội chứng Edwards với ngưỡng thấp hơn $1/150$

Chọn ngẫu nhiên trong file dữ liệu 45 trường hợp được phần mềm Prisca của Immulite đánh giá thai có nguy cơ mắc trisomy 18 với ngưỡng nguy cơ thấp hơn $1/150$ được sau đó dữ liệu được đem tính nguy cơ với phần mềm “nội bộ”. Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phần mềm ($P<0,05$).

Nguy cơ được tính bởi phần mềm “nội bộ” có xu hướng cao hơn (69%), tuy nhiên không có trường hợp nào cho nguy cơ $>1/150$.

5.1.4. Sàng lọc hội chứng Edwards với ngưỡng cao hơn $1/250$

Do số lượng sản phụ có nguy cơ thai nhi mắc trisomy 18 $>1/150$ không nhiều, chúng tôi chọn 38 trường hợp được phần mềm Prisca của Immulite đánh giá thai có nguy cơ mắc trisomy 18 với ngưỡng nguy cơ cao hơn $1/250$ để so sánh với kết quả sàng lọc của phần mềm “nội bộ”. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phần mềm ($P<0,05$), tuy nhiên phần mềm “nội bộ” có xu hướng cho nguy cơ cao hơn (58%) tuy nhiên trong số 21 trường hợp được phần mềm Prisca tính nguy cơ cao hơn $1/150$ có 4 trường hợp được phần mềm “nội bộ” tính thấp hơn $1/150$ chiếm (19%). Chúng tôi không có điều kiện để kiểm tra kết quả chẩn đoán nên nếu đây là những trường hợp thai nhi được chẩn đoán không mắc trisomy 18 sẽ làm tăng giá trị của phần mềm trong sàng lọc.

5.2. Tính nguy cơ thai nhi mắc khuyết tật hở của ống thần kinh

5.2.1. Trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM AFP cao hơn 1,5

Do số lượng sản phụ có nguy cơ thai nhi mắc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM của AFP lớn hơn hoặc bằng 2 không nhiều nên chúng tôi chọn 16 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá có ngưỡng MoM của AFP cao hơn 1,50 để so sánh với kết quả của phần mềm “nội bộ”. Kết quả cho thấy nguy cơ của hai phần mềm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phần mềm ($P = 0,05$). Phần mềm “nội bộ” có xu hướng cho kết quả nguy cơ cao hơn so với phần mềm Prisca (94%). Trong số 12 trường hợp được phần mềm Prisca đánh giá có MoM AFP thấp hơn 2,0 có 1 trường hợp được phần mềm “nội bộ” đánh giá cao hơn 2 (8%) tuy nhiên chúng tôi không có điều kiện theo dõi sau sinh trường hợp này.

5.2.2. Trường hợp sàng lọc khuyết tật hở của ống thần kinh với ngưỡng MoM AFP thấp hơn 1,5

Với 47 trường hợp được phần mềm Prisca của Immulite đánh giá có ngưỡng MoM của AFP thấp hơn 1,50. Kết quả của phần mềm “nội bộ” cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phần mềm. Tuy nhiên nguy cơ được tính bởi phần mềm “nội bộ” có xu hướng cao hơn so với phần mềm Prisca (63%).

Nhìn chung tuy không có nhiều điều kiện để đối chiếu kết quả sàng lọc và kết quả chẩn đoán. Căn cứ trên phương pháp thiết lập các thuật toán để tính nguy cơ thai nhi mắc trisomy 21 hoặc 18, khuyết tật hở của ống thần kinh và so sánh kết quả tính nguy cơ của phần mềm

“nội bộ” với phần mềm Prisca. Chúng tôi tin rằng phần mềm “nội bộ” hội đủ các điều kiện để có thể đưa vào áp dụng trong thực tế.

6. KẾT LUẬN

Phần mềm “nội bộ” tính nguy cơ thai nhi mắc hội chứng Down, hội chứng Edwards, khuyết tật hở của ống thần kinh nhờ tận dụng ưu thế của các tính năng lồng ghép trong chương trình Excel của Microsoft Office nên mặc dù giao diện không được đẹp như các phần mềm thương mại nhưng có đầy đủ các tính năng tính toán, bảo mật, in ấn kết quả và lưu trữ thông tin thuận lợi cho việc phục vụ công tác sàng lọc trước sinh và dễ dàng hiệu chỉnh các thông số trong quá trình sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Anh

1. ACOG Practice Bulletin. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Gynecologists. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities*, 2007, No 77.
2. Alicja R., Nicholas J. W., Wayne H., Allan K. H. *Influence of maternal smoking on the birth prevalence of Down syndrome and on second trimester screening performance*. Prenat Diagn 22, 2002, 893 - 897.
3. American College of Medical Genetics. *Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories*. 2006.
4. Bradley L.A., Palomaki G.E., McDowell G.A. *Technical Standards and guidelines: Prenatal screening for open neural tube defects*. ACMG Standards and Guideline. Genetics in Medicine. 7. 2005. 355-369.
5. Cuckle H. *Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening*. Prenatal diagnosis. 15. 1995.1057-1065.
6. Cuckle H., Benn P., Wright D. *Down Syndrome Screening in the First and/or Second Trimester: Model Predicted Performance Using Meta-Analysis Parameters*. Seminar Perinatology. 29, 2005, 252-257.
7. Deborah A. D. *Second trimester maternal serum screening for fetal open neural tube defects and aneuploid*. Genetics in Medicine: Vol 6. No 6. 2004. 540-541.
8. Glenn E. P., James E. H., George J. K., Nicholas J. W., Anne K., Dagmar H., Manfred H., David A. L., Anne M. S., Philip W., Jacob A. C., Devereux N. S., Iriam G. B., Lois H., Dicker M., Rachel F., *Risk-based prenatal screening for Trisomy 18 using alpha-fetoprotein, Unconjugated oestriol and human Chorionic gonadotropin*. Prenatal diagnosis, vol. 15, 1995, 713-723.
9. Haddow J.E., Palomaki G.E., Knight G.J., Williams J., Pulkkinen A., Canick J.A. *Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers*. N Engl J Med, 327, 1992.588- 593.
10. Hadlock F. P., Deter R. L., Harrist R. B., Park S. K. *Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relationship to menstrual age by means of real time ultrasound*. J Ultrasound Med. 1, 1982, 97-104.
11. Hetch CA, Hook EB. The imprecision

- in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals. A critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenatal Diagnosis*. 14, 1994, 738 - 739
12. Hook E.B., Cross P.K., Schreinemachers D.M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*, 249, 1983, 2034-2038.
 13. Hook, E.B., Hamerton, J.L. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies differences between studies-results by sex and by severity of phenotypic involvement. In: Hook, E.B., Porter, I.H. (Eds). *Population Cytogenetics: Studies in Humans*, New York: Academic Press, 1977, 63-79.
 14. Lai K. W., Lim M., Eko S. Automated Trisomy 21 Assessment Based on Maternal Serum Markers Using Trivariate Lognormal Distribution . Issue 8, Volume 9. 2010. 844-853.
 15. Li W.K.W. Bivariate and trivariate analysis in flow cytometry: phytoplankton size and fluorescence. *Limnology and Oceanography*. 35(6). 1990. 1356-1368.
 16. Muller F. , Forestier F., Digneon B. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854 902 patients. *Prenat Diagn*. 22, 2002, 925-929.
 17. Mutton D.E., Alberman E., Hook E.B. Cytogenetic and epidemiological findings in Down's syndrome. England and Wales 1989 to 1993. *J. Med. Gent.*, 33, 1996, 387-394.
 18. Nicholas J. W., Howard C., Tiesheng W., Lynne G. Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 98, 1998, 905-908.
 19. Nicolaides K.H. Patient-specific risk for chromosomal defects. In: Nicolaides KH, editor. *The 11-13+6 weeks scan*. London: Fetal Medicine Foundation, 2004, 13 - 21.
 20. Norem C.T., Schoen E.J., Walton D.L., Krieger R.C., O'Keefe J., To T.T., Ray G.T. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstetrics & Gynecology*. 106. 2005, 747-752.
 21. Palomaki G.E., Neveux L.M., Haddow J. E., Knight G.J. Maternal serum-integrated screening for trisomy 18 using both first- and second-trimester markers. *Prenat Diagn*. 23, 2003, 243-247.
 22. Prenatal screening tests for trisomy 21 (Down syndrome), trisomy 18 (Edwards syndrome) and neural tube defects. A Guideline developed by the Human Genetic Society of Australasia (HGSA) and the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). 1st Endorsed: August 1991 Current: July 2007 Review: March 2010.
 23. Reynolds T.M., Penney M.D. The mathematical basis of multivariate risk screening with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Clin Chem* 27, 1990, 452 - 458.
 24. Rice J.D., McIntosh S.F., Halstead A.C. Second-trimester maternal serum screening for Down syndrome in in vitro fertilization pregnancies. *Prenat Diagn*. 25(3). 2005. 234 - 238.
 25. Snijders R.J.M., Sundberg K., Holzgreve W., Henry G., Nicolaides K.H. (Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 13. 1999. 167-170.
 26. Snijders R.J.M. , Sebire N.J. , Nicolaides K.H. Maternal age and Gestational age - specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*, 10, 1995, 356 - 367.
 27. SOGC Clinical Practice Guidelines. Canadian guidelines for prenatal diagnosis

- genetic indications for prenatal diagnosis. No. 105, 2001.
28. Technical Standards and Guidelines. Prenatal screening for Down syndrome. American College of Medical Genetics, Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2006. DS3.5.1.
 29. The Executive of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Mid-Trimester Amniocentesis Fetal Loss Rate. *J Obstet Gynaecol Can*, 29(7), 2007, 586 – 590.
 30. Ulrich S., Iris B. Biochemical screening for chromosomal disorders and neural tube defects (NTD): is adjustment of maternal alpha-fetoprotein (AFP) still appropriate in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Prenatal diagnosis*. 21. 2001. 383-386.
 31. Wald N. Down syndrome. Antenatal & neonatal screening. Edited by Nicholas Wald & Ian Leck. 2nd edition. Oxford University Press. 2000, 85-115.
 32. Wald N.J., Kennard A., Densem J., Cuckle H.S., Chard T., Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ*, 305, 1992, 391– 394.
 33. Wald, N.J., Cuckle, H.S., Densem, J.W., Kennard, A., Smith, D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 99, 1992, 144-149.
 34. Watt H.C., Wald N.J., Smith D., Kennard A., Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis*, Vol 16, 1996. 691-698.
 35. Wayne H., Alicja R., Nicholas J. W. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn*. 24, 2004, 804–807.

Tiếng Việt

36. Ngô Như Hòa. Thông kê trong nghiên cứu y học, tập II. Nhà xuất bản Y học. 1982. 336-339.
37. Đỗ Thị Thanh Thủy, Xác định giá trị trung vị của xét nghiệm bộ ba AFP, hCG và uE3 ứng dụng trong tầm soát trước sinh một số dị dạng bẩm sinh. Luận án Tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2010. 70 - 71.