

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHỌC ỚI LÀM QF-PCR Ở CÁC THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ CAO BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Võ Văn Đức, Mai Công Minh, Nguyễn Trần Thảo Nguyên, Trương Quang Vinh, Lê Lam Hương, Nguyễn Thị Kim Anh, Trương Thị Linh Giang, Nguyễn Thị Điểm Thư, Nguyễn Việt Nhân, Hà Thị Minh Thị, Trần Tuấn Linh, Đoàn Hữu Nhật Bình, Đặng Thị Loan, Đặng Thị Phương
Đại học Y Dược Huế

DOI: 10.46755/vjog.2018.2.503

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả chọc ối ở các thai phụ có nguy cơ cao bất thường nhiễm sắc thể tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 691 thai phụ có nguy cơ cao bất thường nhiễm sắc thể từ 1/4/2016 – 1/5/2018. Tất cả các thai phụ này có chỉ định chọc ối và sau đó chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể 21, 18, 13 và nhiễm sắc thể giới tính bằng phương pháp QF-PCR.

Kết quả: Chỉ định chọc ối làm QF-PCR phân tích nhiễm sắc thể dựa vào xét nghiệm sàng lọc quý I (kết hợp: Tuổi mẹ + độ mờ da gáy + PAPP-A + free beta hCG) (65,4%), siêu âm bất thường hình thái thai nhi (24,0%), xét nghiệm sàng lọc quý II (Triple test) (9,3%), tuổi mẹ cao (0,9%), tiền sử mẹ bất thường (0,4%). Chỉ định chọc ối do siêu âm bất thường hình thái thai nhi có tỷ lệ phát hiện cao nhất 8,4%, tiếp theo là chỉ định xét nghiệm sàng lọc quý I (7,3%), sàng lọc quý II (1,6%). Có 48 trường hợp phát hiện bất thường nhiễm sắc thể (6,9%), trong đó hội chứng Down là bất thường số lượng hay gặp nhất (chiếm 64,6% trong các dạng bất thường), hội chứng Turner là bất thường nhiễm sắc thể giới tính hay gặp nhất (4,2%).

Kết luận: Chọc ối có vai trò chẩn đoán xác định các bất thường nhiễm sắc thể thai ở nhóm thai phụ nguy cơ cao. Siêu âm và xét nghiệm các chất chỉ điểm huyết thanh đóng vai trò quan trọng trong sàng lọc các trường hợp nguy cơ cao bất thường nhiễm sắc thể thai nhi, đặc biệt là trisomy 21.

Abstract

ASSESSMENT OF AMNIOCENTESIS RESULTS BY USING QF-PCR IN HIGH RISK PREGNANCIES OF FETAL ANEUPLOIDIES AT HUE UNIVERSITY HOSPITAL

Objectives: To evaluate the amniocentesis results in high risk pregnancies of fetal aneuploidies by using QF-PCR.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Võ Văn Đức,

email: vovanduchue@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 08/06/2018

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 25/06/2018

Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 29/06/2018

Materials and methods: A cross-sectional description study on 691 high-risk pregnancies of fetal chromosomal abnormalities from 1/4/2016 to 1/5/2018. All pregnant were offered for amniocentesis and were diagnosed chromosome abnormalities for chromosome 21,18,13, sex chromosome by using QF-PCR.

Results: Total of 691 cases were offered for amniocentesis and analyzed for chromosome aberrations by QF-PCR. Indications of amniocentesis based on the first trimester screening (combination of maternal age, NT, PAPP-A, free beta-hCG) (65,4%); 24,0% for abnormal ultrasound findings, 9,3% for abnormal maternal serum screening in second trimester (Triple test); 0,9% for advanced maternal age, and 0,4% for abnormal history maternal. The highest detection rate of chromosome aberrations was in cases undergoing amniocentesis for abnormal ultrasound findings (8.9%), followed by the first trimester screening (7,3%) and secondary trimester screening (1,6%). Chromosome aberrations were detected in 48 cases (6,9%). Down syndrome was the most common autosomal abnormality (64,6%); Turner syndrome was the most common sex chromosome abnormality (4,2%).

Conclusions: Ultrasound and serum marker are important methods for screening high-risk pregnancy of fetal chromosomal abnormalities, especially trisomy 21, and amniocentesis was a confirmation diagnosis.

1. Đặt vấn đề

Bất thường nhiễm sắc thể (NST) thường gặp trong thai kỳ chiếm khoảng 1/150 trẻ sinh sống, 75% trường hợp sảy thai tự nhiên sớm, 50% trường hợp sảy thai trong ba tháng đầu của thai kỳ, 5% trường hợp thai chết lưu, 5-7% trường hợp tử vong chu sinh [5]. Nghiên cứu trên số trẻ sinh ra với các bất thường số lượng NST, cho thấy đa số mắc một trong ba hội chứng 3 NST (Trisomy) 21, 18, 13 với tần suất xuất hiện ngẫu nhiên trong quần thể lần lượt là 1:700, 1:4000 và 1:5000. Những trẻ này thường mang các dị tật rất đa dạng như: dị dạng về khuôn mặt, bệnh tim bẩm sinh, biến dạng xương, chi, nhược cơ, thiếu năng sinh dục dẫn đến vô sinh, dị tật cơ quan nội tạng, mắc các rối loạn chuyển hóa khác gây chậm phát triển tinh thần - vận động, các bệnh về máu... và có thể dẫn đến tử vong, để lại gánh nặng cho gia đình và xã hội [1].

Vi vậy, sàng lọc và chẩn đoán trước sinh các bất thường NST thai là một vấn đề cấp thiết, được nhiều quốc gia quan tâm. Với sự tiến bộ của y

học, các chương trình sàng lọc – chẩn đoán trước sinh đã và đang phát triển mạnh mẽ giúp chẩn đoán sớm, đưa ra tư vấn di truyền phù hợp cho từng trường hợp cụ thể. Từ thập niên 1970, dùng đơn độc tuổi mẹ để tầm soát có tỷ lệ phát hiện (DR) chỉ đạt khoảng 30%. Kết hợp tuổi mẹ với các chỉ số sinh hóa gồm α -feto Protein (AFP), unconjugated Estriol ($uE3$), human Chorionic Gonadotropin (hCG) trong quý II cho phép tăng DR lên 60-70%, có thể đến 90% khi áp dụng tầm soát kết hợp quý I (combined test) gồm tuổi mẹ, độ mờ da gáy (NT), free β -hCG và PAPP-A [4]. Hơn nữa, vai trò của một số chỉ điểm trên siêu âm (sonography marker) cũng đã được nhấn mạnh. Năm 2004, Nicolaides K.H và cộng sự đã mô tả liên quan giữa các dấu ấn chỉ điểm này với nguy cơ cao các thể lệch bội NST [13]. Vì vậy, đây cũng được xem là một phương pháp có giá trị trong tầm soát bất thường NST.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả chọn lọc ở các thai phụ có nguy cơ cao bất thường NST tại Bệnh viện trường Đại học Y dược Huế.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thai phụ được xác định nguy cơ cao bất thường NST từ 1/4/2016 – 1/5/2018, có chỉ định chọc ối tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tất cả các thai phụ được chọn lựa vào nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn:

- Đơn thai, sống.
- Tuổi thai từ 16+0 tuần trở lên.
- Thai phụ nguy cơ cao bất thường NST được xác định dựa vào:

+ Xét nghiệm sàng lọc quý I (từ 11- 13 tuần 6 ngày) và quý II (từ 15 – 22 tuần) có kết quả nguy cơ cao.

+ Sàng lọc quý I (Tuổi mẹ + tiền sử mang thai con bị hội chứng Down + NT + NB + PAPP-A + free β -hCG). Điểm cắt nguy cơ cao: Trisomy 21 $\geq 1/250$, Trisomy 18 $\geq 1/150$, Trisomy 13 $\geq 1/150$.

+ Sàng lọc quý II (Triple test), điểm cắt nguy cơ cao với: Trisomy 21 $\geq 1/250$, Trisomy 18 $\geq 1/150$.

+ Siêu âm xác định có bất thường hình thái thai nhi liên quan bất thường NST.

+ Thai phụ trên 35 tuổi. Tiền sử thai chết lưu, sẩy thai liên tiếp hoặc tiền sử sinh con dị tật, đã có con bị Trisomy, vợ hoặc chồng (hoặc cả 2) đã được xác định là người có rối loạn cấu trúc NST di truyền được.

- Thai phụ và gia đình đồng ý chọc ối.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Thai phụ có bệnh lý nội khoa nặng kèm theo.
- Thai phụ có bệnh lý rối loạn đông máu.
- Thai phụ có nhóm máu mang Rhesus âm.
- Thai phụ mắc Viêm gan B đang tiến triển.
- Thai phụ nhiễm HIV.
- Thai phụ có bệnh lý nhiễm trùng.
- Thai phụ tham gia chẩn đoán không lấy được mẫu nước ối hoặc nước ối bị nhiễm máu.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang, thời gian nghiên cứu từ 1/4/2016 – 1/5/2018 tại Khoa sản bệnh viện Trường Đại học Y dược Huế.

Các bước tiến hành:

Bước 1: Tư vấn cho người nhà và thai phụ: lý do chọc ối, nguy cơ các tai biến có thể xảy ra khi thực hiện thủ thuật chọc ối.

Bước 2: Phỏng vấn trực tiếp các đối tượng nghiên cứu bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cơ bản trước khi thực hiện thủ thuật (công thức máu, nhóm máu, chức năng đông chảy máu, định lượng HBsAg, HIV).

Bước 3: Chuẩn bị bệnh nhân, tiến hành chọc ối dưới hướng dẫn siêu âm.

Bước 4: Gửi mẫu nước ối đến khoa Di truyền để làm xét nghiệm chẩn đoán bằng kỹ thuật QF-PCR.

Bước 5: Phân tích và xử lý số liệu.

Số liệu được xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 20.0. Các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Dược Huế.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	n = 691	Tỷ lệ (%)	
Tuổi thai phụ	< 35	452	65,4
	≥ 35	239	34,6
Số lần mang thai	Mang thai lần đầu	145	21,0
	1-2 lần	407	58,9
	> 2 lần	139	20,1
Số lần sẩy thai, thai lưu	Chưa có	488	70,6
	1 lần	167	24,2
	≥ 2 lần	36	5,2
Sinh con dị tật	Có	30	4,3
	Không	661	95,7
Tiếp xúc hóa chất	Có	57	8,2
	Không	634	91,8

Tuổi thai phụ trong nghiên cứu hay gặp nhất là độ tuổi dưới 35 chiếm 65,4%, đa số thai phụ là con rạ chiếm 79,0%, các thai phụ có tiền sử sẩy thai, thai lưu chiếm 29,4%, tỷ lệ sinh con dị tật của các thai phụ trong nghiên cứu chiếm 4,3% và 8,2% thai phụ có tiếp xúc hóa chất.

3.2. Đặc điểm thai kỳ

Tuổi thai tại thời điểm chọc ối tập trung nhiều vào nhóm 16 – 20 tuần chiếm 84,5%.

Bảng 2. Đặc điểm của thai kỳ

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ
Tuổi thai chọc ối (n = 691)	16 - 20 tuần	584	84,5
	> 20 tuần	107	15,6
Sàng lọc quý I (n = 452)	Hội chứng Down	438	96,9
	HC Edward	72	15,9
Sàng lọc quý II (n = 64)	Hội chứng Patau	56	12,3
	Hội chứng Down	53	82,8
Chỉ định chọc ối (n = 691)	Hội chứng Edward	17	26,6
	Tuổi mẹ > 35	6	0,9
	Tiền sử bất thường	3	0,4
	Sàng lọc quý I	452	65,4
Sàng lọc quý II	Sàng lọc quý II	64	9,3
	Siêu âm thai bất thường	166	24,0

Chỉ định chọc ối gặp nhiều nhất trong nhóm sàng lọc quý I chiếm 65,4%, tiếp theo là nhóm siêu âm bất thường hình thái chiếm 24,0%.

Xét nghiệm sàng lọc ở quý I và II có kết quả nguy cơ cao về hội chứng Down là chủ yếu, chiếm tỉ lệ lần lượt là 96,9% và 82,8%.

3.3. Kết quả phân tích nhiễm sắc thể thai nhi

Bảng 3. Kết quả phân tích NST thai nhi

Kết quả NST	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)	
Bình thường	643	93,1	
Bất thường	48	6,9	
Trisomy 21	31	64,6	
Trisomy 18	10	20,8	
Trisomy 13	4	8,3	
ST giới tính	XO	2	4,2
	XXY	1	2,1
Tổng	691	100	

Bất thường NST trong nghiên cứu chiếm 6,9%, trong đó bất thường trisomy 21 là dạng hay gặp nhất chiếm 64,6%, tiếp theo là trisomy 18 chiếm 20,8% và trisomy 13 là 8,3%.

Bảng 4. Đối chiếu chỉ định chọc ối với các bất thường NST

Chỉ định	Bất thường NST		Trisomy 21		Trisomy 18		Trisomy 13		NST giới tính		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tuổi mẹ > 35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tiền sử bất thường	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sàng lọc quý I	24	50,0	5	10,4	2	4,2	2	4,2	2	4,2	33	68,8
Sàng lọc quý II	1	2,1	0	0	0	0	0	0	1	2,1	1	2,1
Siêu âm thai bất thường	6	12,5	5	10,4	2	4,1	1	2,1	1	2,1	14	29,1
Tổng	31	64,6	10	20,8	4	8,3	3	6,2	4	8,3	48	100

Bất thường NST được phát hiện chủ yếu là do chỉ định xét nghiệm sàng lọc quý I chiếm 68,6%, trong đó trisomy 21 là dạng bất thường được phát hiện cao nhất chiếm 50%, tiếp theo là do chỉ định siêu âm có bất thường hình thái thai nhi chiếm 29,1% và

trisomy 21 cũng là dạng được phát hiện cao nhất chiếm 12,5% trong số các chỉ định chọc ối.

Bảng 5. Đối chiếu kết quả âm với các bất thường NST

Siêu âm	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	XO	Mâu chung	Tỷ lệ (%)	(p-OR)/T21
Não thất duy nhất	0	0	1	0	3	33,3	
Hội chứng Dandy Walker	0	1	0	0	8	12,5	
Nang đám rối màng mạch	0	2	0	0	11	18,2	
Thiếu sản/bất sản xương mũi	3	1	0	0	40	10,0	p > 0,05
Sút môi, hở hàm	0	0	1	0	17	5,9	
Độ mờ da gáy dày ≥ 3,5mm	2	1	0	0	9	33,3	p = 0,035 (OR= 10,929)
Nang bạch huyết vùng cổ	1	0	0	0	18	5,6	p > 0,05
Dị tật tim	2	3	2	0	22	31,8	p > 0,05
Nốt tăng âm thất trái	1	0	0	0	13	7,7	p > 0,05
Thoát vị rốn	0	0	1	0	9	11,1	
Hẹp tá tràng	1	0	0	0	5	20,0	p > 0,05
Loạn sản thận	0	0	1	0	3	33,3	
Dãn bể thận	1	0	0	0	8	12,5	p > 0,05
Biến dạng chi, ngón	0	1	0	0	6	16,7	
Ngắn các xương dài	1	0	0	0	5	20,0	p > 0,05
Phù thai/rau	0	0	0	1	7	14,3	
Tràn dịch màng bụng/ màng tim/màng phổi	0	2	0	0	10	20,0	

Thiếu sản/bất sản xương mũi và bất thường tim là hai dấu hiệu gặp nhiều nhất trong số các bất thường phát hiện trên siêu âm trong nghiên cứu.

Dấu hiệu bất thường tim, thiếu sản/bất sản xương mũi và độ mờ da gáy dày là 3 dấu hiệu gặp nhiều nhất trong nhóm có bất thường NST.

Dấu hiệu độ mờ da gáy dày, não thất duy nhất, loạn sản thận là 3 dấu hiệu có tỷ lệ tiên lượng dương tính cao nhất đều chiếm 33,3%. Thai phụ thuộc nhóm có độ mờ da gáy dày ≥ 3,5mm làm tăng nguy cơ mắc hội chứng Down (OR = 10,929; CI 95%: 1,703- 70,115).

Ở trisomy 21 dấu hiệu hay gặp nhất là thiếu sản/bất sản xương mũi, độ mờ da gáy dày, bất thường tim chiếm tỷ lệ lần lượt là 25,0%, 16,7% và 16,7%.

Ở trisomy 18 dấu hiệu hay gặp nhất là bất thường tim, nang đám rối màng mạch (nang đám rối màng mạch), tràn dịch màng bụng/màng tim/màng phổi (tràn dịch màng bụng/màng tim/màng phổi) chiếm tỷ lệ lần lượt là 27,3%, 18,2% và 18,2%.

Ở trisomy 13 dấu hiệu hay gặp nhất là dị tật tim chiếm tỷ lệ cao nhất là 33,3% và ở hội chứng Turner thì dấu hiệu phù thai/rau là hay gặp nhất.

4. Bàn luận

Đặc điểm thai phụ

Độ tuổi gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là dưới 35 tuổi chiếm 65,4%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu Nguyễn Thị Hoàng Trang (2011), Lê Thanh Thúy (2009) và Leyla OZER (2013) với độ tuổi dưới 35 gặp nhiều nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 61,9%, 54,8% và 57,9% [2], [3], [7].

Đặc điểm thai kỳ

Tuổi thai chọc ối nhiều nhất ở nhóm 16 – 20 tuần chiếm 84,5%, nhóm tuổi thai chọc ối muộn hơn sau 20 tuần chiếm 15,5%. Đa số các kết quả sàng lọc theo chương trình sàng lọc ở quý I và II của thai kỳ đều gặp trong nhóm tuổi thai 16 -20 tuần. Khi phát hiện sớm ở độ tuổi này có ý nghĩa quyết định can thiệp, đình chỉ thai hay tiếp tục theo dõi quản lý thai. Thời điểm chọc ối trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu Davide Cavallotti và cộng sự (2004) và nghiên cứu Zhanglin và cộng sự (2010) với tỷ lệ lần lượt là 91% và 78% ở nhóm tuổi thai 16 – 20 tuần [6], [12].

Xét nghiệm sàng lọc ở quý I và II thai kỳ có kết quả nguy cơ cao chủ yếu là hội chứng Down với tỷ lệ lần lượt là 96,9%, 86,9%. Kết quả này phù hợp với tần suất hội chứng Down hay gặp hơn so với hội chứng Edward và Patau. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả phù hợp với nghiên cứu của Lê Thanh Thúy (2009) nguy cơ cao cho hội chứng Down là hay gặp nhất chiếm 62,6% khi sàng lọc bằng Triple test [2].

Trong số các chỉ định chọc ối trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ định do sàng lọc quý I chiếm cao nhất 65,4%, tiếp theo là siêu âm thai bất thường chiếm 24,0%. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp nghiên cứu Nguyễn Thị Hoàng Trang (2011), Zeynep Ocak và cộng sự (2014), N. An và cộng sự (2015) với tỷ lệ chỉ định chọc ối do xét nghiệm sàng lọc và siêu âm thai bất thường của từng nghiên cứu là (69,7% và 30,0%), (77%, 28%), (69,56%, 3,58%) [3], [9], [10].

Kết quả bất thường nhiễm sắc thể

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bất thường NST số lượng (21,18,13, giới tính) chiếm

6,9%, trong đó trisomy 21 chiếm tỷ lệ cao nhất 64,6%, tiếp theo là trisomy 18 và trisomy 13, bất thường NST giới tính lần lượt là 20,8% và 8,3%, 6,3% trong nhóm có bất thường NST.

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các kết quả nghiên cứu sau:

Bảng 6. Kết quả bất thường nhiễm sắc thể

Nghiên cứu	Bất thường NST (%)	Trisomy 21 (%)	Trisomy 18 (%)	Trisomy 13 (%)	NST giới tính (%)
Cuong Danh Tran và cs [8]	6,7	68,0	23,0	3,5	5,5
Shuo Zhang và cs [14]	2,0	61,7	19,6	1,8	16,9
Z. Ocak và cs [10]	2,36	66,9	13,1	4,8	15,2
Sung-Hee Han và cs [11]	1,88	60,9	16,8	2,0	20,3
Nguyễn Thị Hoàng Trang [3]	7,3	54	29,3	3,3	13,4

Tiên lượng dương tính của các chỉ định chọc ối dựa vào sàng lọc quý I, sàng lọc quý II và siêu âm thai bất thường lần lượt có độ nhạy là 7,3%, 1,6%, 8,4%. Theo nghiên cứu của Zeynep Ocak và cộng sự (2014), tiên lượng dương tính của từng chỉ định lần lượt là 5,1%, 1%, 4% [10]. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu Leyla OZER nhóm có độ mờ da gáy dày tăng cơ mắc bất thường NST ($p < 0,001$), tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [7].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, các dấu hiệu siêu âm phát hiện trên từng hội chứng bệnh có kết quả tương tự những hình ảnh siêu âm của những bất thường phổ biến như Nicolaides (2004) mô tả: [13]

Ở trisomy 21 có dấu hiệu thiếu sản/bất sản xương mũi, phù da gáy, dị tật tim, nốt tăng âm thất trái, hẹp tá tràng và biến dạng chi. Ở trisomy 18 có dấu hiệu nang đám rối màng mạch và dị tật tim. Ở trisomy 13 có dấu hiệu não thất duy nhất, thoát vị rốn và loạn sản thận.

5. Kết luận

Chọc ối có vai trò chẩn đoán xác định các bất thường nhiễm sắc thể thai ở nhóm thai phụ nguy cơ cao.

Siêu âm và xét nghiệm các chất chỉ điểm huyết thanh đóng vai trò quan trọng trong sàng lọc các trường hợp nguy cơ cao bất thường nhiễm sắc thể thai nhi, đặc biệt là trisomy 21.

Tài liệu tham khảo

1. Trịnh Văn Bảo (2016), "Bệnh học nhiễm sắc thể", Di truyền y học, tr.34 – 58.
2. Lê Thanh Thủy (2009). "Đánh giá kết quả chọc hút nước ối để phân tích nhiễm sắc thể phát hiện dị tật của thai tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Phụ sản Hà nội", Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II, Hà Nội.
3. Nguyễn Thị Hoài Trang (2011). "Đánh giá kết quả chọc ối phân tích nhiễm sắc thể thai nhi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 5 năm 2006 – 2011", Luận văn thạc sĩ, Trường ĐHY Hà Nội.
4. Nicolaides K.H. (2011), "Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks", prenatal diagnosis, 31: 7 - 15.
5. ACOG (2016), "Prenatal diagnostic testing for genetic disorders", Practice Bulletin, p: 1 -14.
6. Davide Cavallotti et al (2004), "Early complications of prenatal invasive diagnosis: perspective analysis". Acta Bio Medica Ateneo Parmense 2004; 75(1): 23-26.
7. Leyla OZER et al (2013). "Prenatal Cytogenetic Findings in 13.466 Cases of High-Risk Pregnant Women in One Laboratory". Gynecol Obstet Reprod Med ;19:139-146.
8. Cuong Danh Tran et al (2018). "Cytogenetic Findings on 11,451 Cases of Amniocentesis in Hanoi, Vietnam". Global Journal of Health Science; Vol. 10, No. 6.
9. N. An et al.(2015). "Clinical and cytogenetic results of a series of amniocentesis cases from Northeast China: a report of 2500 cases". Genet. Mol. Res. 14 (4): 15660-15667.
10. Zeynep Ocak et al (2014). "Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: Report of 6124 cases".J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 40, No. 1: 139–146.
11. Sung-Hee Han et al (2008). "Clinical and Cytogenetic Findings on 31,615 Mid-trimester Amniocenteses". Korean J Lab Med 2008;28:378-85.
12. Zhang Lin et al (2010). "Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women" Chinese Medical Journal 2010;123(4):423-430.
13. Nicolaides KH (2004), "First-trimester screening for Down's syndrome". N Engl J Med; 350(6): 619-21.
14. Shuo Zhang et al (2018), "Cytogenetic Analysis for Fetal Chromosomal Abnormalities by Amniocentesis: Review of Over 40,000 Consecutive Cases in a Single Center", Reproductive and Developmental Medicine, Volume 1, p.84-88.