

## GIÁ TRỊ ĐỘ MỜ DA GÁY VÀ NỒNG ĐỘ CÁC CHẤT FREE $\beta$ HCG, PAPP-A TRONG TẦM SOÁT HỘI CHỨNG DOWN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN QUỐC TẾ SÀI GÒN

Nguyễn Minh Hùng\*, Phùng Như Toàn\*\*, Bùi Kiều Yến Trang\*\*,  
Trần Quang Vinh\*, Trần Thị Huyền Trâm\*

### Tóm tắt

Combined test là xét nghiệm sàng lọc sớm hội chứng Down sử dụng các chỉ số tuổi mẹ, độ mờ da gáy (Nuchal Translucency - NT), nồng độ PAPP-A (Pregnancy - Associated Plasma Protein A) và free beta hCG trong huyết thanh thai phụ có tuổi thai từ 11 cho đến 13 tuần 6 ngày. Để thực hiện được xét nghiệm này thì giá trị trung vị (MoM) của thông số NT và các giá trị sinh hóa phải được xác lập từ đó mới có thể áp dụng tính nguy cơ thai mắc hội chứng Down ở từng thai phụ. **Mục tiêu:** Xác lập giá trị trung vị NT và nồng độ PAPP-A và free beta hCG trong huyết thanh thai phụ có thai nhi bình thường, tuổi thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu ở 2000 phụ nữ, sinh một con khỏe mạnh tại Bệnh viện Phụ sản Quốc tế Sài Gòn. Khảo sát các dữ liệu để tính giá trị trung vị độ mờ da gáy (NT), nồng độ PAPP-A, free beta HCG tự do trong huyết thanh thai phụ bằng phần mềm Fetal Medicine Foundation. Ứng dụng kết quả nghiên cứu phân tích cho 2170 bệnh nhân đến khám thai tại Bệnh viện giai đoạn 1/8/2011 đến 31/12/2011. **Kết quả:** Tuổi thai phụ trung bình là 29,3 với cân nặng trung bình là 50,7 kg. Số thai phụ ở các nhóm tuổi thai I (11-12 tuần); nhóm II (12 tuần 1 ngày - 13 tuần); và nhóm III (13 tuần 1 ngày - 13 tuần 6 ngày) lần lượt là 736 (36,8%); 988 (49,4%); và 276 (13,8%). Độ mờ da gáy tăng dần theo nhóm tuổi thai lần lượt ở nhóm tuổi thai I, II và III là 1,13; 1,35 và 1,60 (mm). Giá trị trung vị free beta hCG giảm dần theo các nhóm tuổi thai I; II và III là 58,6; 50,1; 44,5 (ng/ml). Giá trị trung vị PAPP-A tăng dần theo các nhóm tuổi thai I; II và III là 3,2; 4,7 và 7,3 (IU/L). Căn cứ theo tuổi mẹ, tuổi thai, độ mờ da gáy ... chúng tôi hiệu chỉnh được MoM của NT, free beta hCG và PAPP-A theo các nhóm tuổi thai I, II và III là (0,860; 1,007 và 0,982); (0,870; 1,102 và 1,008); (0,930; 1,085 và 1,102). Ứng dụng giá trị trung vị của các thông số sàng lọc để tính nguy cơ thai mắc hội chứng Down cho 2170 thai phụ có 1 thai từ 06/07/2011 đến 31/12/2011 với ngưỡng cut-off 1:250, phát hiện 36 ca nguy cơ cao. Chọc ối cho 31/36 ca nguy cơ cao, chúng tôi phát hiện 2 trường hợp thai mắc Trisomy 21. **Kết luận:** Giá trị trung vị độ mờ da gáy, PAPP-A và free beta hCG trong huyết thanh 2000 thai phụ đã được xác lập cho phần mềm FMF. Giá trị của nghiên cứu góp phần vào việc xác định ngưỡng giá trị sinh học của người Việt Nam trong sàng lọc hội chứng Down 3 tháng đầu thai kỳ.

**Abstract****The value of nuchal translucency, free beta hcg and papp - a in screening down syndrome in saigon international obstetric hospital**

Combined test was used in screening for Down syndrome in first trimester, including measurement of fetal nuchal translucency (NT), circulating level of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free beta hCG at 11 week through 13 week 6 day of gestation. To screen for Down syndrome, medians of these values were established in order to calculate the risk for each pregnancy. **Objective:** To establish the median value of NT and PAPP-A, free beta hCG in prenatal serum of first trimester of pregnancy. **Method:** Prospective combined screening for Trisomy 21 was carried at 11 +0 to 13 +6 weeks in 2000 singleton pregnancies. The measures of NT, free beta hCG, PAPP-A were converted into a multiple of the median by Fetal Medicine Foundation software. Application the study results for screening 2170 pregnancy in Saigon International Obstetrics Hospital. **Result:** The mean of maternal age and weight were 29.3 years and 50.7 kg. The number of pregnant women in the fetal age groups I (11w - 12w); II (12w1d - 12w1d -13w); and III (13w1d - 13w6d) were 736 (36.8%); 988 (49.4%); and 276 (13.8%), respectively. Nuchal translucency increases on the fetal age groups were 1.13; 1.35 and 1.60 (mm). Medium value of free beta hCG in the fetal age group I; II and III were 58.6; 50.1; 44.5 (ng/ml), respectively. Medium value of PAPP-A decreases on the fetal age group I; II, and III were 3.2; 4.7 and 7.3 (IU/L). Base on maternal age, maternal weight, fetal age, nuchal translucency we calculated the MoM of NT, free beta hCG and PAPP-A in fetal age groups I, II and III were (0.860;1.007 and 0.982); (0.870; 1.102 và 1.008); (0.930;1.085 and 1.102), respectively. Application on the Down syndrome screening in 2170 pregnancy in Saigon International Hospital we found 36 cases with high risk of Down syndrome. Amniocentesis was done for 31/36 cases, we found two cases of Trisomy 21. **Conclusion:** The median value of NT, free beta hCG and PAPP-A in 2000 singleton pregnancy with the phenotypical normal babies have been established by FMF software. Study value was very important in determine the biological cut-off of Vietnamese pregnancy in screening Down syndrom.

---

*\*Đơn vị Di truyền - Bệnh viện Phụ sản Quốc tế Sài Gòn, \*\*Đơn vị Di truyền, Bệnh viện Từ Dũ.*

*Liên lạc: TS.BS Nguyễn Minh Hùng, Bệnh viện Phụ sản Quốc tế Sài Gòn, E.mail add: minhhung1972@yahoo.com*

**Đặt vấn đề**

Hội chứng Down (Trisomy 21) là bất thường di truyền hay gặp ở loại người. Tầm soát hội chứng Down được tiến hành ở giai đoạn 3 tháng đầu hoặc 3 tháng giữa thai kỳ. Khi thai từ 15 - 20 tuần tuổi, xét nghiệm Triple test dựa vào tuổi mẹ và các chất AFP,

HCG, uE3 có tỉ lệ phát hiện 65 – 70% số trường hợp thai mắc hội chứng Down [1].

Nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh xét nghiệm combined test kết hợp các yếu tố độ mờ da gáy (NT) và các free beta HCG và PAPP-A trong huyết thanh mẹ giai đoạn thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày có

tỉ lệ phát hiện thai mắc hội chứng Down lên tới 89% [2]. Để thực hiện được các xét nghiệm này, giá trị trung vị của các thông số đo NT và sinh hóa như free beta HCG, PAPP A phải được xác lập cho quần thể thai phụ có thai nhi bình thường từ đó mới có thể tính nguy cơ mang thai hội chứng Down cho từng thai phụ.

Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi nhằm khảo sát các giá trị sinh học như NT, PAPP-A, free beta HCG của các thai phụ Việt Nam đã khám và sinh một con khỏe mạnh tại Bệnh viện Phụ sản Quốc tế (BV PSQT SG). Cập nhật cho phần mềm FMF và triển khai áp dụng sàng lọc cho các bệnh nhân mới khám thai tại Bệnh viện.

**Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu hồi cứu ở 2000 bệnh nhân mang thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày chúng tôi được thực hiện từ 01/02/2011 đến 31/7/2011 tại khoa xét nghiệm – BV PSQT SG.

Dữ liệu bệnh nhân về độ tuổi, tuổi thai, độ mờ da gáy, nồng độ các chất free beta hCG, PAPP-A trong huyết thanh bệnh nhân được thu thập. Tiêu chuẩn loại trừ: đa thai, có thai không tự nhiên (IVF, xin trứng ...), dị tật thai lần trước, xảy thai liên tiếp trước đây.

Sử dụng phần mềm FMF để phân tích các chỉ số MoM của NT, free beta hCG, PAPP-A theo các nhóm tuổi thai: Nhóm I: thai từ 11 tuần đến 12 tuần; Nhóm II thai từ 12 tuần 1 ngày đến 13 tuần; Nhóm III: thai từ 13 tuần 1 ngày đến 13 tuần 6 ngày. Tuổi mẹ được tính theo các phân lớp: dưới 20 tuổi; từ 21 đến 25 tuổi; từ 26 đến 31 tuổi; từ 31 đến 35 tuổi; trên 35 tuổi

**Kết quả**

Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu của 2000 bệnh nhân giai đoạn thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày được tóm tắt trong Bảng 1.

*Bảng 1: Đặc điểm của mẫu nghiên cứu*

	Tuổi thai			
	Nhóm I	Nhóm II	Nhóm III	Tổng số
<b>Số bệnh nhân</b>	736 (36,8%)	988 (49,4%)	276 (13,8%)	2000 (100%)
<b>Tuổi mẹ</b>	29,3 (18 – 43)	29,1 (18 – 44)	30,2 (18 – 43)	29,3 (18 – 43)
<b>Cân nặng mẹ (kg)</b>	50,7 (35,0 – 85,0)	50,6 (35,5 – 84,0)	51,2 (38,0 – 70,0)	50,7 (35,0 – 85,0)
<b>Dài đầu mông (mm)</b>	50,01	60,52	73,51	58,44

Tuổi và cân nặng mẹ trung bình không có sự khác biệt ở các nhóm tuổi thai.

*Bảng 2: Giá trị trung vị của NT, PAPP-A và free beta hCG theo tuổi thai*

Tuổi thai	Số bệnh nhân	NT (mm)	PAPPP-A (IU/L)	Free beta hCG (ng/ml)
<b>Nhóm I</b>	736	1,13 (0,5-3,7)	3,2 (0,6 -17,9)	58,6 (6,8 – 359,2)
<b>Nhóm II</b>	988	1,35 (0,6 -3,0)	4,7 (0,6 – 26,3)	50,1 (4,9 – 355,6)
<b>Nhóm III</b>	276	1,60 (0,7 -3,8)	7,3 (1,0 – 28,4)	44,5 (11,8 – 275,2)

Độ mờ da gáy tăng dần theo tuổi thai. Trung vị của PAPP-A tăng dần theo tuổi thai trong khi đó free beta hCG thì giảm dần theo tuổi thai

**Bảng 3: Giá trị free beta hCG (ng/ml) theo tuổi thai và nhóm tuổi thai phụ**

		Nhóm tuổi mẹ				
Tuổi thai		≤ 20	21 - 25	26 - 30	31- 35	> 35
<b>Nhóm I</b>	(Số bệnh nhân)	5	124	352	185	69
	Median (min – max)	39,9 (28,7 – 98,2)	59,3 (8,3 – 170,7)	57,1 (9,2 – 304,1)	57,1 (9,2 – 304,1)	60,9 (6,8 – 359,2)
<b>Nhóm II</b>	(Số bệnh nhân)	8	172	458	263	86
	Median (min – max)	66,6 (20 – 355,6)	49,6 (11,9 – 340,1)	53,2 (4,9 – 350)	49,4 (11 – 202,7)	43,0 (14,0 – 282,0)
<b>Nhóm III</b>	(Số bệnh nhân)	3	36	122	75	40
	Median (min – max)	42,8 (31,9 – 51,3)	48,1 (18,2 – 208,7)	40,6 (11,8 – 275,2)	48,3 ( 15,3 – 126,0)	35,8 (14,1 – 109,6)

Trung vị của free beta hCG không khác biệt có ý nghĩa trong các nhóm tuổi mẹ, tuy nhiên tuổi thai càng lớn thì giá trị này càng giảm

**Bảng 4: Giá trị PAPP-A (IU/L) theo tuổi thai và nhóm tuổi thai phụ**

		Tuổi thai phụ				
		≤ 20	21 - 25	26 - 30	31- 35	> 35
<b>Nhóm I (N)</b>		5	124	352	185	69
Median (min – max)		7,5 (2,6 – 7,7)	3,3 (0,8 – 10,9)	3,2 (0,8 – 18,0)	2,8 (0,6 – 22,6)	3,0 (0,9 – 9,1)
<b>Nhóm II (N)</b>		8	172	458	263	86
Median (min – max)		4,6 (1,6 – 10,4)	5,1 (1,5 – 14,1)	4,9 (0,6 – 26,3)	4,6 (0,9 – 16,3)	4,3 (0,9 – 29,5)
<b>Nhóm III (N)</b>		3	36	122	75	40
Median (min – max)		7,4 (4,9 – 8,7)	7,9 (3,9 – 28,4)	7,0 (1,1 – 17,8)	7,4 ( 1,0 – 17,8)	6,6 (1,0 – 14,0)

Trung vị của PAPP-A không khác biệt có ý nghĩa trong các nhóm tuổi mẹ, tuy nhiên tuổi thai càng lớn thì nồng độ PAPP-A càng tăng.

Bảng 5: Trung vị (MoM) của NT, PAPP-A và free beta hCG hiệu chỉnh

Tuổi thai	Số bệnh nhân	NT	PAPP-A	Free beta hCG
Nhóm I	736	0,860	0,982	1,007
Nhóm II	988	0,870	1,008	1,102
Nhóm III	276	0,930	1,102	1,085

### Ứng dụng kết quả nghiên cứu

Từ 1/08/2011 đến 31/12/2011, chúng tôi thực hiện sàng lọc 3 tháng đầu thai kì. Các lần chạy mẫu đều được thực hiện nội kiểm, kết quả nằm trong giá trị  $\pm 2SD$  thì mới tiến hành trên mẫu bệnh phẩm.

Tổng số 2170 trường hợp được sàng lọc, nguy cơ cao gặp ở 36 trường hợp. Tham vấn và chọc ối cho 31/36 ca nguy cơ cao, chúng tôi phát hiện 2 ca mắc hội chứng Down (nguy cơ xét nghiệm 1: 17 và 1: 216). Có 5 trường hợp bệnh nhân từ chối chọc ối.

### Bàn luận

Tầm soát trước sinh đặc biệt trong thời gian ba tháng đầu thai kỳ ngày càng được chứng minh tính hiệu quả không những cho tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể 21 cao mà còn phát hiện được bất thường khác trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Giá trị của combined test đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu, theo nhiều nghiên cứu đến có độ chính xác tới 89%, với tỷ lệ dương tính giả 5% [2].

Tuy nhiên các cộng đồng dân số khác nhau sẽ có giá trị trung vị nồng độ các chất trong huyết thanh thai phụ khác nhau. Hơn nữa, ngay cả khi cùng sàng lọc cho cùng một cộng đồng thì các phòng xét nghiệm khác nhau thì các giá trị trung vị nồng độ cũng khác nhau. Đó là do khác biệt về trang thiết bị máy móc, hóa chất,

phần mềm phân tích và các sai số trong khi tiến hành.

Khảo sát ở 2000 bệnh nhân cho thấy tuổi thai phụ Việt Nam khi mang thai trung bình là 29,3 với cân nặng trung bình là 50,7 kg. Tuổi mang thai và cân nặng liên quan mật thiết đến nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down, tuổi mang thai và cân nặng của Việt Nam thấp hơn các nghiên cứu ở Hàn Quốc (31,1 tuổi và 57,5 kg) đang được áp dụng trong phần mềm FMF [3].

Trong xét nghiệm combined test thì giá trị NT là một trong các thông số có giá trị cao trong sàng lọc bất thường nhiễm sắc thể 21,18,13. Tuy nhiên việc đo NT đòi hỏi người thực hiện phải có kinh nghiệm và có chứng chỉ của Hiệp hội Y học về thai nhi (FMF). Giá trị NT trong nghiên cứu tăng dần theo tuổi thai phụ, từ 1,13 mm ở nhóm I tới 1,60 mm ở nhóm 3 (Bảng 2). Nghiên cứu của Nicolaidis (4) cũng cho thấy NT tăng theo tuổi thai: thai với chiều dài đầu mông 45 mm thì NT từ 1,2 – 2,1 mm và nếu là 84 mm thì NT từ 1,9 – 2,7 mm. Nghiên cứu của Kate [5] cho thấy NT ở nhóm II của người Úc là 1,5 mm trong khi đó ở Việt Nam chỉ là 1,35mm.

Giá trị trung vị của free beta HCG giảm dần và PAPP-A tăng dần theo nhóm tuổi thai (Bảng 2). Nghiên cứu của chúng tôi cũng hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây [4]. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của free beta

hCG và PAPP-A trong các nhóm tuổi thai mẹ (Bảng 3, Bảng 4)

Dựa theo phương trình tính giá trị trung vị trung bình (MoM) của free beta hCG và PAPP-A có hiệu chỉnh theo tuổi mẹ, cân nặng trung bình mẹ, tuổi thai chúng tôi có các chỉ số MoM của PAPP-A và free beta hCG theo các nhóm tuổi thai : Nhóm I; Nhóm II và Nhóm III lần lượt là [0,982; 1,007]; [1,008; 1,108]; [1,102;1,085] (Bảng 5).

Các giá trị trung vị NT, free beta HCG, PAPP-A từ nghiên cứu cơ bản ban đầu từ

2000 bệnh nhân của chúng tôi có giá trị rất lớn trong việc hiệu chỉnh phần mềm FMF để áp dụng cho chương trình sàng lọc hội chứng Down ở bệnh nhân đến khám thai tại Bệnh viện.

Trong giai đoạn đầu, chúng tôi đang sử dụng ngưỡng cut – off cho tầm soát bất thường NST 21, 18, 13 theo các nghiên cứu của nước ngoài là 1:250.

Từ 1/8/2011 đến 31/12/2011 đã sàng lọc được 2170 bệnh nhân, có 36 ca nguy cơ cao, chọc ối phát hiện 2 thai nhi bị Trisomy 21.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khalil A, Pandya P. *Screening for Down syndrome*. J Obstet Gynecol India. 2006, 56(3): 205-11
2. Spencer K, Souter V, Tul N, Snikders and Nicolaides KH. *A screening program for Trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal NT, maternal serum free beta hCG and PAPP-A*. Ultr Obstet Gynecol. 1999, 13: 231-7
3. Ji YK, Park IY, Park IG, Lee Y, Shin JC. *Korean-Specific Parameter Models for Calculating the Risk of Down Syndrome in the Second Trimester of Pregnancy*. Korean Med Sci. 2011, 26: 1619-24
4. Nicolaides KH. *Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004, 191, 45- 67
5. Brameld KJ, Dickinson JE, O'leary P, Stock R. *First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes Australian and New Zealand*. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2008, 48: 529-35