BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ TRÊN THAI NHI DỊ TẬT TIM BẨM SINH

Bùi Hải Nam[1], Trần Danh Cường[2]
(1) Đại học Y Dược Thái Nguyên, (2) Đại học Y Hà Nội

DOI: 10.46755/vjog.2018.1.699

Từ khóa: Bệnh tim bẩm sinh, bất thường nhiễm sắc thể, trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, hội chứng DiGeorge.
Keywords: Congenital heart defect, chromosomal abnormality, trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, DiGeorge syndrome.

Tóm tắt

Bệnh tim bẩm sinh (BTBS) là những bất thường trong cấu trúc tim và các mạch máu lớn xuất hiện trong khi mang thai ở tháng thứ 2 – 3 của thai kỳ. Có tỷ lệ 4 – 14/1000 trẻ đẻ ra sống. BTBS thai nhi có thể chẩn đoán trước sinh bằng siêu âm một cách chính xác. Một số BTBS có kèm theo bất thường nhiễm sắc thể (NST). Do vậy việc kết hợp xét nghiệm sàng lọc và các xét nghiệm di truyền để phát hiện sớm các bất thường NST.

Mục tiêu: *Mô tả đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể ở thai nhi có dị tật tim bẩm sinh.*

Đối tượng và phương pháp nhiên cứu: *Thực hiện ở 92 thai phụ có thai nhi bị bất thường tim, được chọc hút dịch ối làm xét nghiệm NST đồ.*

Kết quả nghiên cứu: *Tỷ lệ BTBS thường gặp trong nghiên cứu là thông liên thất (39,1%), tứ chứng Fallot (26,1%), bệnh ống nhĩ thất (10,9%). Tỷ lệ bất thường NST ở những trường hợp BTBS là 29/92 (31,5%). Trong đó bất thường số lượng NST 25/29 (86,2%) vớitrisomy 18 là 12/29 (41,4%), trisomy 21 là 8/29(27,6%), trisomy 13 là 3/29 (10,34%); Bất thường cấu trúc NST có 4 trường hợp trong đó 2 trường hợp vi mất đoạn 22q11.2 (hội chứng DiGeorge).*

Kết luận: *BTBS có mối liên quan với bất thường NST, các bất thường hay gặp trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21 và hội chứng DiGeorge.*

Từ khóa: *Bệnh tim bẩm sinh, bất thường nhiễm sắc thể, trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, hội chứng DiGeorge.*

Abstract

CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN FETAL CONGENITAL HEART DEFECTS ABTRACTS

Congenital heart defects are the abnormality in the structure of the heart and large blood vessels that occur during pregnancy in the 2nd to 3rd trimester of pregnancy. There are 4 to 14 out of every 1,000 live births. Congenital heart defects can be diagnosed prenatal ultrasonography

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Bùi Hải Nam,
email: drtuyetnam@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài (received): 02/04/2018
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 02/04/2018
Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 27/04/2018

accurately. Some congenital heart defects are accompanied by chromosomal abnormalities. Thus combining screening tests and genetic tests for early detection of chromosome abnormalities.

Objective: *Describe characterization of abnormal chromosomes in fetus with congenital heart defect. Methods: Pregnancies with abnormal cardiac ultrasound findingswho were immunized with amniocentesis for testing fetal chromosomes.*

Results: *the rate of congenital heart defect: ventricular septal defect (39.1%), tetralogy of Fallot (26,1%), atrioventricular septal defect (10.9%). The percentage of chromosome abnormalities in congenital heart defect cases were 29/92 (31.5%). There were 25/29 abnormal chromosomalnumber cases (86.2%) with trisomy 18 was 12/29 (41.4%), trisomy 21 was 8/29 (27.6%), trisomy 13 was 3/29 (10.34%); There were 4 structural chromosomal rearrangement cases, in which two cases were 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome).*

Conclusion: *congenital heart defects are associated with chromosomal abnormalities, abnormalities encountered with trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21 and DiGeorge syndrome.*

Key words: *Congenital heart defect, chromosomal abnormality, trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, DiGeorge syndrome.*

1. Đặt vấn đề

Bệnh tim bẩm sinh (BTBS) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ sơ sinh. Nhiều trường hợp BTBS có thể phẫu thuật được với kết quả tốt. Hầu hết trẻ sinh ra có BTBS thì không kèm các dị tật bẩm sinh khác, nếu BTBT kết hợp với các dị tật khác thường xuất hiện trong các hội chứng bất thường NST. Do vậy, các trường hợp thai BTBS có bất thường NST tiên lượng điều trị sau sinh rất khó khăn. Tỷ lệ thai bất thường NST lên đến 18-22% trong tất cả các trường hợp BTBS, hầu hết là trisomy 21, 18 và hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 [1]. Ngoài ra, khoảng 30% trẻbất thường NST sẽ có BTBS. Hartman (2011) nghiên cứu trong số 4430 trẻ sơ sinh mắc BTBS có 547 (12,3%) có bất thường về NST, phổ biến nhất trisomy 21 (52,8%), trisomy 18 (12,8%), trisomy13 (5,7%) và hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 (12,2%) [2]. Theo thống kê của Ashleigh và công sự (2010), tỷ lệBTBS đối với mỗi loại bất thường NST thường gặp là: 80% ở trisomy 13, lên đến 100% ở trisomy 18, 40 - 50% ở trisomy 21, 25 - 35% ở monosomy X, 50% ở hội chứng Klinefelter, 75% trong hội chứng DiGeorge và 50 - 85% trong hội chứng Williams – Beuren [3]. Các di tật thường gặp là thông liên nhĩ, thông liên thất, còn ống thông động mạch, thiểu sản tim trái, tứ chứng Fallot…. Do vậy siêu âm phát hiện BTBS kết hợp với các xét nghiệm sàng lọc trước sinhlà rất cần thiết để giúp phát hiện sớm các bất thường NST có liên quan tới BTBS. Hiện nay ở Việt Nam, áp dụng nhiều kỹ thuật trong nuôi cấy tế bào ối để phân tích NST lập karyotype. Kỹ thuật Bobs (BACs-on-Beads) mới được sử dụng tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương với khả năng phát hiện nhanh bất thường liên quan đến NST 13, 18, 21, X, Y và 9 hội chứng vi mất đoạn NST. Do vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu "Mô tả đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể ở thai nhi có dị tật tim bẩm sinh".

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sản phụ có thai bị BTBS được phát hiện trên siêu âm, được chọc hút dịch ối để phân tích NST từ tháng 1/2017 – 12/2017 tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh – Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu

2.3. Các chỉ số nghiên cứu

Tuổi thai phụ theo nhóm, tuổi thai nhi theo tuần, các loại tim bẩm sinh, kết quả nhiễm sắc thể

2.4. Các tiêu chuẩn chẩn đoán trong nghiên cứu

- Đánh giá BTBS qua siêu âm

+ Thông liên thất: thấy hình ảnh gián đoạn vách liên thất

+ Bệnh ống nhĩ thất: Mất hình ảnh chữ thập trong tim

+ Thiểu sản tâm thất: thiểu sản thất (P) hoặc (T), tim 1 buồng thất

+ Tứ chứng Fallot: thông liên thất, hẹp động mạch phổi, động mạch chủ cưỡi lên vách liên thất.

+ Bệnh tim phối hợp: có nhiều bất thường tại tim như bất thường ở mạch máu lớn, vách ngăn, cấu tạo van tim… nhóm BTBS phối hợp (có ≥ 2 loại bất thường trở lên)

Đánh giá bộ nhiễm sắc thể:

+ Bộ nhiễm sắc thể bình thường: 46(XX,XY)

+ Ba nhiễm sắc thể 21(Trisomy 21): Hội chứng Down/ 47 (XX,XY) + 21

+ Ba nhiễm sắc thể 18 (Trisomy 18): Hội chứng Edward/ 47 (XX,XY)+18

+ Ba nhiễm sắc thể 13 (Trisomy13): Hội chứng Patau/ 47 (XX,XY)+13

+ Hội chứng Klinefelter/ 47, XXY

+ Một nhiễm sắc thể X (Monosomy X): Hội chứng Turner 45X

+ Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể: Chuyển đoạn, đảo đoạn, mất đoạn.

2.5. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu.

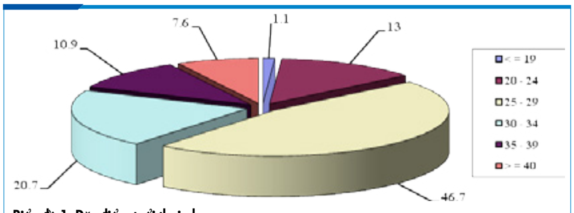
Xử lý theo thuật toán thống kê y học

3. Kết quả nghiên cứu

Trong tổng số 2745 trường hợp hội chẩn có dị tật bẩm sinh. Có 446 trường hợp BTBS chiếm 16,2%. Trong đó có 213 trường hợp có chỉ định đình chỉ và gia đình xin đình chỉ thai.

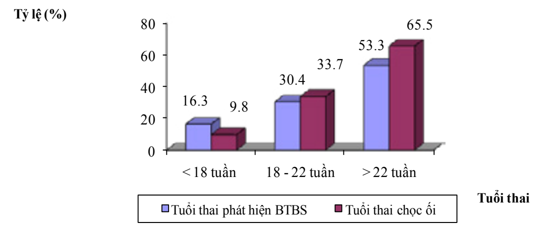
Tổng số 92 thai phụ có thai được phát hiện BTBS trên siêu âm tham gia chọc hút dịch ối để đánh giá NST. Trong đó có 33 trường hợp đình chỉ thai chiếm 35,9% (do bất thường NST và gia đình xin đình chỉ thai).

Đặc điểm tuổi thai phụ và tuổi thai phát hiện BTBS, tuổi thai chọc ối.



Biểu đồ 1. Đặc điểm tuổi thai phụ

Thai phụ có độ tuổi nhỏ nhất 19 tuổi, tuổi thai phụ lớn nhất là 44 tuổi, tuổi trung bình 29 tuổi. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất trong nghiên cứu là 25 – 29 tuổi (46,7%)



Biểu đồ 2. Tuổi thai phát hiện BTBS và tuổi thai chọc ối

Tuổi thai phát hiện BTBS sớm nhất 15 tuần 5 ngày, tuổi thai phát hiện muộn nhất là 33 tuần 2 ngày (trung bình 22 tuần 2 ngày).

Tuổi thai chọc ối sớm nhất 16 tuần 5 ngày, tuổi thai chọc ối muộn 33 tuần 4 ngày (trung bình 23 tuần)

Tuổi thai phát hiện BTBS sau 22 tuần có 49 trường hợp chiếm 53.3%, tuổi thai chọc ối sau 22 tuần là 52 trường hợp chiếm 65,5%.

Đặc điểm bệnh tim bẩm sinh và nhiễm sắc thể của thai

Bảng 1. Đặc điểm bệnh tim bẩm sinh trên siêu âm và tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể

Các BTBS	NST bình thường	NST bất thường	Tổng	
	n (%)	n(%)	n	%
Thông liên thất	19/36 (52,8%)	17/36 (47,2%)	36	39,1
Tứ chứng Fallot	18/24 (75%)	6/24 (25%)	24	26,1
Bệnh ống nhĩ thất	8/10 (80%)	2/10 (20%)	10	10,9
Tim giãn	3	0	3	3,3
Thiểu sản tâm thất	1	1	2	2,2
U tim	1	0	1	1,1
Tim phối hợp	9	3	12	13
Bệnh tim khác	4	4	4	4,3
Tổng	63 (68,5%)	29 (31,5%)	92	100

Tỷ lệ bất thường NST trong nghiên cứu là 29/92 (31,5%).

Trong BTBS thường gặp thì tỷ lệ thông liên thất 36 trường hợp chiếm (39,1%) trong đó có 17 trường hợp bất thường NST chiếm (47,2%). Tỷ lệ tứ chứng Fallot 24 trường hợp chiếm (26,1%) trong đó bất thường NST 6 trường hợp chiếm (25%). Bệnh ống nhĩ thất gặp 10 trường hợp chiếm (10,9%) trong đó có 2 trường hợp bát thường NST chiếm (20%).

Bảng 2. Kết quả bất thường nhiễm sắc thể trong các trường hợp bệnh tim bẩm sinh

Đặc điểm bất thường NST	Số lượng (%)	Đặc điểm BTBS
Bất thường số lượng NST	25 (86,2%)	
Trisomy 18	12	Thông liên thất (9) Thông liên thất + Thất phải hai đường ra (1) Tứ chứng Fallot (1) Bệnh ống nhĩ thất (1)
Trisomy 21	8	Thông liên thất (3) Thông liên thất + Động mạch chủ chòm lên vách liên thất (1) Tứ chứng Fallot (2) Bệnh ống nhĩ thất (1) Thiểu sản thất trái (1)
Trisomy 13	3	Thông liên thất (2) Tứ chứng Fallot (1)
Hội chứng Klinefelter	1	Bệnh ống nhĩ thất
47, XY, + mar (Thêm 1 NST không rõ nguồn gốc)	1	Thông liên thất
Bất thường cấu trúc NST	4 (13,8%)	
Hội chứng DiGeorge	2	Tứ chứng Fallot
46,XY,ivn(9)(p11q13)	1	Thông liên thất
46,XY,add(11)	1	Thông liên thất + Động mạc chủ chòm lên vách liên thất
Tổng	29 (100%)	

Bất thường NST chiếm 31,5%. Trong đó bất thường về số lượng NST có 25 trường hợp chiếm 86,2%. Trong đó Trisomy 18 có 12 trường hợp chiếm (41,4%), Trisomy 21 có 8 trường hợp chiếm (27,6%). Trisomy 13 có 3 trường hợp chiếm (10,34%).

Bất thường cấu trúc NST có 4 trường hợp chiếm (13,8%). Trong đó có 2 trường hợp Hc Digeorge.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm tuổi thai phụ, tuổi thai phát hiện bệnh tim bẩm sinh, tuổi thai chọc ối

Đặc điểm tuổi thai phụ: tuổi thai phụ nhỏ nhất là 19 tuổi, tuổi lớn nhất là 44 tuổi, trung bình 29 tuổi. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất 25- 29 tuổi (46,7%). Tỷ lệ này cũng phù hợp vì đây là giai đoạn phụ nữ có khả năng sinh đẻ tốt nhất.

Thời gian có thể quan sát được cấu trúc tim bằng siêu âm ngay từ khi thai 15 -16 tuần. Để khám một cách toàn diện, dễ dàng nhất các cấu trúc tim thực hiện tuổi thai 20 – 24 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi thai phát hiện BTBS sau 22 tuần có 49 trường hợp chiếm 53.3%, tuổi thai chọc ối sau 22 tuần là 52 trường hợp chiếm 65,5% là phù hợp. Tuổi thai chọc ối sớm nhất 16 tuần 5 ngày, tuổi thai chọc ối muộn 33 tuần 4 ngày (trung bình 23 tuần), tương tự với nghiên cứu của Mademont Soler (2013), tuổi thai trung bình được chọc ối là 23 tuần 2 ngày [4].

4.2. Đặc điểm bệnh tim bẩm sinh trên siêu âm và bất thường nhiễm sắc thể

Theo một số nghiên cứu trên thế giới, tần suất các BTBS thường gặp theo thứ tự giảm dần: hội chứng thiểu sản tim trái, bệnh ống nhĩ thất, thông liên thất, tứ chứng Fallot, tâm thất độc nhất, thất phải 2 đường ra, hẹp eo ĐMC, chuyển vị đại động mạch…[5], [6]. Trong nghiên cứu của Lê Kim Tuyến (2014), các dạng BTBS thường gặp trên siêu âm lần lượt là: bệnh ống nhĩ thất (21,9%), thông liên thất (14,8%), hội chứng thiểu sản tim trái (8,5%), tứ chứng Fallot (7,2%), bệnh Ebstein (7,1%) [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các BTBS lần lượt là: thông liên thất (39,1 %,), tứ chứng Fallot (26,1%), bệnh ống nhĩ thất (10,9%) (Bảng 1), đây cũng là các dạng BTBS thường gặp. Ngoài ra tỷ lệ thai có bệnh tim phối hợp gặp tương đối cao (13%), các dạng bệnh tim phối hợp là: thông liên thất với thất phải 2 đường ra, thông liên thất với chuyển chỗ mạch máu lớn, bệnh ống nhĩ thất với chuyển chỗ mạch máu lớn… đây là các dạng bất thường nặng. Các thai có BTBS, đặc biệt BTBS nặng, bệnh tim phối hợp, thai phụ đều được tư vấn kĩ, yêu cầu quản lý thai nghén tốt, phối hợp chặt chẽ với chăm sóc sơ sinh để điều trị tích cực sau sinh.

Đánh giá mối liên quan giữa thai BTBS và bất thường NST trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ cao thai BTBS có bất thường NST 29/92 (31,5%) (Bảng 1). So sánh với các nghiên cứu gần đây tỷ lệ bất thường NST trong nghiên cứu này cao hơn so với Mademont Soler (2013), nghiên cứu trên 276 thai có BTBS, trong đó phát hiện 44 trường hợp có bất thường NST (15,9%)[4]; cao hơn so với nghiên cứu của Dykes JC (2016) đáng giá NST trên trẻ sơ sinh có BTBS là 17,8% [8].

Thông liên thất là dạng BTBS thường gặp, nghiên cứu của Du L (2013), đánh giá mối liên quan giữa thông liên thất với bất thường NST, kết quả 46/126 (36,5%) thai có thông liên thất bất thường NST [9]. Patrícia Trevisan (2014) thống kê tỷ lệ các BTBS và bất thường NST cho thấy: tứ chứng Fallot có tỷ lệ bất thường NST dao động từ 6 – 19%; bệnh ống nhĩ thất có tỷ bất thường NST trên 50% thường gặp là trisomy 21, 13, 18 và hội chứng Digeorge [10]. Kết quả đánh giá NST các thai có BTBS được chẩn đoán trên siêu âm trong nghiên cứu này cũng cho thấy một tỷ lệ bất thường NST cao ở thai bị BTBS. Các dạng BTBS có tần suất gặp nhiều và có tỷ lệ bất thường NST lần lượt là: thông liên thất (47,2%), tứ chứng Fallot (25%), bệnh ống nhĩ thất (20%)(Bảng 1). Vì vậy, chỉ định đánh giá NST ở những thai có phát hiện BTBS trên siêu âm là cần thiết, để có hướng xử trí đúng trong đánh giá tiên lượng thai.

4.3. Bất thường nhiễm sắc thể trong các trường hợp bệnh tim bẩm sinh

Một số thống kê đã xác định tỷ lệ xuất hiện BTBS và các dạng BTBS đối với mỗi loại bất thường NST. 80% trisomy 13 có BTBS với biểu hiện thông liên nhĩ, thông liên thất, còn ống động mạch, hội chứng thiểu sản thất trái; 90 – 100% trisomy 18 có BTBS với biểu hiện thông liên nhĩ, thông liên thất, còn ống động mạch, tứ chứng Fallot, thất phải hai đường ra, hẹp quai động mạch chủ; 40 – 50% trisomy 21 có BTBS với dạng thường gặp là thông liên nhĩ, thông liên thất, bệnh ống nhĩ thất, tứ chứng Fallot; 75% hội chứng DiGeorge có BTBS có đặc điểm là gián đoạn cung động mạch chủ type A, thân chung động mạch, tứ chứng Fallot [3], [10].

Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra được mối liên quan giữa BTBS và bất thường NST thai. Mademont Soler (2013), nghiên cứu trên 276 thai có BTBS, trong đó phát hiện 44 trường hợp có bất thường NST (15,9%) bằng phương pháp lập Karyotype. Các bất thường NST gồm có: trisomy 18 (10), trisomy 21 (9), trisomy 13 (7), các bất thường về cấu trúc NST (13), thể tam bội (3) và nhiều các bất thường về cấu trúc NST. Các loại BTBS thường gặp là thông liên thất, bệnh ống nhĩ thất, hẹp quai động mạch chủ, nốt tăng âm buồng tim, hội chứng thiểu sản tim trái, động mạch dưới đòn phải bất thường và một số BTBS phối hợp [4]. Yang Y (2014), nghiên cứu trên 31 thai được chẩn đoán mắc BTBS , có 22/31 trường hợp được chọc ối đánh giá NST, phát hiện 12 trường hợp bất thường NST, bao gồm triosmy 21 (5), trisomy 18 (2), trisomy 13 (2), hội chứng Turner (2) và đảo ngược tâm NST 9 (1) [11].

Trong tổng số 29 trường hợp thai BTBS có bất thường NST, chúng tôi thống kê chi tiết các dạng NST và số lượng loại BTBS. Bất thường về số lượng NST chiếm tỷ cao 25/29 (86,2%), các bất thường hay gặp đó là trisomy 18 (12/25), trisomy 21 (8/25), trisomy 13 (3/25), đáng chú ý chúng tôi phát hiện được một trường hợp Hội chứng Klinefelter 47 và 47, XY, + mar (thêm 1 NST không rõ nguồn gốc). Dạng BTBS thường gặp nhất là thông liên thất có ở hầu hết các bất thường NST, tiếp theo là bệnh ống nhĩ thất và tứ chứng Fallot. Ở những thai trisomy 18, ngoài BTBS còn kèm theo một số bất thường ở cơ quan khác trên từng thai khác nhau như: thoát vị rốn, bất thường tư thế chi trên, hội chứng Dany – Walker, cằm nhỏ, dạ dạy nhỏ, bất sản thể chai hoàn toàn. Bất thường cơ quan khác phối hợp có thể gặp ở thai trisomy 21 trong nghiên cứu này là tắc tá tràng, xương đùi ngắn. Đối với thai trisomy 13 cũng gặp bất thường phối hợp là hội chứng Dany – Walker ở thai có thông liên thất và khe hở môi ở tứ chứng Fallot. Ở thai mà có thêm 1 NST không rõ nguồn gốc, chúng tôi quan sát được hình thái bàn chân vẹo 2 bên trên siêu âm. Bất thường về cấu trúc NST có 4 trường hợp, trong đó, hội chứng DiGeorge 2 trường hợp và cả 2 đều biểu hiện BTBS là tứ chứng Fallot. Hai bất thường cấu trúc còn lại bao gồm 46,XY,ivn(9)(p11;q13) và 46,XY,add(11) (bảng 2). Kỹ thuật BoBs (Bacs-on-Beads) được sử dụng đánh giá NST của thai qua mẫu ối đã phát hiện nhanh các bất thường NST thường gặp và 9 hội chứng vi mất đoạn NST là hội chứng DiGeorge, Williams-Beuren, Prader -Willi, Angelman, Smith-Magenis, Wolf-Hirschhorn, Cri du Chat, Langer-Giedion và Miller-Dieker. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phát hiện được 2 trường hợp thai có hội chứng DiGeorge với đặc điểm bất thường tim là tứ chứng Fallot.

5. Kết luận

BTBS có mối liên quan với bất thường NST, các bất thường hay gặp trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21 và hội chứng DiGeorge.

Tài liệu tham khảo

1. Song MS, Hu A, Dyamenahalli et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 33, 552–559.

2. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto L et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. Pediatr Cardiol. 2011; 32(8), 1147-1157.

3. Ashleigh A, RichardsandVidu Garg. Genetics of Congenital Heart Disease Current Cardiology Reviews. 2010; 6, 91-97

4. Mademont-Soler, Morales C, Soler A et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41(4), 375-382.

5. Marek J, Tomek V, Skovranek J et al. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. Heart. 2011; 97(2), 124 -130.

6. Kovavisarach EandMitinunwong C. Fetal echocardiography: a 9 year experience in Rajavithi Hospital (1999 - 2007). J Med Assoc Thai. 2011; 94(3), 265 - 271

7. Lê Kim Tuyến. Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán bệnh tim bẩm sinh, Luận án tiến sỹ Y hoc, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2014.

8. Dykes JC, Al-mousily M, Abuchaibe EC et al. The incidence of chromosome abnormalities in neonates with structural heart disease. Heart. 2016; 102(8).

9. Du L, Xie HN, Li LJ et al. Association between fetal ventricular septal defects and chromosomal abnormalities. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013; 48(11), 805-809.

10. Patrícia Trevisan, Rafael Fabiano, Rosa et al. Congenital heart disease and chromossomopathies detected by the karyotype. Rev Paul Pediatr. 2014;32(2), 262-271.

11. Yan Y, Wu Q, Zhang L et al. Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by array-based comparative genomic hybridization in fetuses with congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43(4), 404-412.