

ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA CÁC TEST SÀNG LỌC TRƯỚC SINH TRONG BA THÁNG ĐẦU THAI KỲ ĐỂ PHÁT HIỆN THAI HỘI CHỨNG DOWN

Hoàng Thị Ngọc Lan⁽²⁾, Nguyễn Đình Bắc⁽¹⁾, Phạm Lê Sĩ Cường⁽²⁾, Đào Thị Thu Hiền⁽²⁾, Đinh Thị Loan⁽²⁾
(1) Trường Đại học Y Hà Nội, (2) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Từ khóa: Sàng lọc thai hội chứng Down, khoảng sáng sau gáy, combined test.
Keywords: Prenatal screening of Down syndrome, nuchal translucency.

Tóm tắt

Nhằm phát hiện sớm thai bị dị tật bẩm sinh, người ta tiến hành sàng lọc và chẩn đoán trước sinh. Hiện nay có rất nhiều phương pháp giúp sàng lọc và mỗi test sàng lọc đều có những ưu và nhược điểm riêng nên không thể nói là test nào là tốt nhất.

Mục tiêu: 1. Đánh giá giá trị của siêu âm thai để phát hiện thai hội chứng Down. 2. Đánh giá giá trị của combined test để phát hiện thai hội chứng Down.

Đối tượng: 425 thai phụ có thai nguy cơ cao cho bất thường nhiễm sắc thể bằng combined test, siêu âm thai, tuổi thai phụ được chọc hút dịch ối phân tích NST của thai.

Phương pháp nghiên cứu: Ngang mô tả, sử dụng phần mềm LifeCycle 4.0 để tính toán nguy cơ đối với thai hội chứng Down dựa vào kết quả double test, tuổi mẹ và siêu âm thai đo khoảng sáng sau gáy.

Kết quả: tỷ lệ thai bất thường nhiễm sắc thể $17/425 = 4\%$, trong đó thai hội chứng Down là $13/425 (3,05\%)$. Dựa vào tuổi mẹ, tỷ lệ phát hiện thai hội chứng Down là $38,5\%$ giá trị tiên đoán dương tính $1,7\%$, dựa vào khoảng sáng sau gáy của thai với ngưỡng $> 2,5\text{mm}$, tỷ lệ phát hiện thai Hội chứng Down là $61,5\%$, giá trị tiên đoán dương tính $10,3\%$. Tỷ lệ phát hiện dựa combined test là $84,6\%$, giá trị tiên đoán dương tính $6,7\%$.

Kết luận: Sàng lọc trước sinh là cần thiết để tăng hiệu quả của chẩn đoán, dựa vào khoảng sáng sau gáy của thai với ngưỡng $> 2,5\text{mm}$, tỷ lệ phát hiện thai Hội chứng Down là $61,5\%$, giá trị tiên đoán dương tính $10,3\%$. Tỷ lệ phát hiện dựa vào combined test là $84,6\%$, giá trị tiên đoán dương tính $6,7\%$. Kết hợp các phương pháp sàng lọc tỷ lệ phát hiện thai hội chứng Down là 100% .

(Sự kết hợp giữa siêu âm thai đo khoảng sáng sau gáy ở ba tháng đầu của thai kỳ và xét nghiệm double test (PAPP-A +fbhCG) được gọi là test combined).

Từ khóa: Sàng lọc thai hội chứng Down, khoảng sáng sau gáy, combined test.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Hoàng Thị Ngọc Lan,
email: hoangngoclan.cdts@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 01/03/2017
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
15/03/2017
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 28/04/2017

Abstract

THE VALUE OF PRENATAL SCREENING TEST IN THE FIRST TRIMESTER TO DETECT FETUS WITH DOWN SYNDROME

Prenatal screening and diagnosis for congenital malformations are aimed at detecting abnormal fetus. Nowadays there are different methods for prenatal screening with both advantages and disadvantages.

Objective: 1. Assess the value of ultrasound to detect fetus with Down syndrome. 2. Assess the value of the combined test to detect fetus with Down syndrome.

Subjects: 425 pregnant women got screening tests and chromosomal analysis of fetal.

Method: Horizontal described, using software Lifecycle 4.0 to calculate risk for fetal Down syndrome, fetal ultrasound measurements nuchal translucency.

Results: The rate of fetus with abnormal chromosome is $17/425 = 4\%$, including fetus with Down syndrome is $13/425 (3.05\%)$. Based on the maternal age, the detection rate of Down syndrome pregnancies was 38.5% , positive predictive value was 1.7% . Based on the nuchal translucency of fetus with threshold $> 2.5\text{mm}$, the detection rate for fetus with Down syndrome was 61.5% , positive predictive value is 10.3% . Detection rate is 84.6% based combined test, a positive predictive value is 6.7% .

Conclusion: Prenatal Screening is necessary to effect to all pregnant women. Based on the nuchal translucency of fetus with threshold $> 2.5\text{mm}$, the detection rate for Down syndrome is 61.5% , positive predictive value is 10.3% . Detection rate is 84.6% based combined test, a positive predictive value of 6.7% . Combine both ultrasound and serum test, rate of Down syndrome is 100%

Keywords: Prenatal screening of Down syndrome, nuchal translucency.

1. Đặt vấn đề

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), trung bình mỗi năm trên thế giới có khoảng 3 - 6% trẻ em sinh ra bị dị tật bẩm sinh (DTBS). Theo Trung tâm phòng chống bệnh tật Hoa Kỳ năm 2015, tử vong do DTBS chiếm 20% tổng số tử vong ở trẻ sơ sinh của nước này [1]. Một đứa trẻ bị DTBS không những là nỗi đau cho chính bản thân nó mà nó còn là gánh nặng về cả vật chất và tinh thần cho gia đình và toàn xã hội. Theo nghiên cứu của Rhode Island's Hospital (2014), chi phí y tế trung bình cho một trẻ sơ sinh mắc DTBS là \$77.990, cao gấp 6 lần chi phí y tế dành cho một trẻ sơ sinh bình thường (\$12.480) và thời gian nằm viện trung bình của một trẻ sơ sinh DTBS là 10,6 ngày cao gấp 3 lần của một sơ sinh bình thường (3,8 ngày) [2].

Vì vậy, cách dự phòng tốt nhất là hạn chế tối đa số lượng trẻ có DTBS được sinh ra.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán thai nhi bị bất thường di truyền là phân tích di truyền các tế bào có nguồn gốc từ thai. Các phương pháp để lấy tế bào thai trực tiếp như chọc hút dịch ối, sinh thiết gai rau đều có thể gây tai biến như sảy thai, thai chết lưu, rỉ ối, nhiễm trùng ối, chảy máu...Sàng lọc trước sinh giúp chọn ra nhóm đối tượng nguy cơ cao (NCC) để thực hiện chẩn đoán trước sinh giúp giảm bớt số thai phụ phải chọc hút ối nên sẽ giảm được các tai biến do chọc ối gây ra.

Hiện nay có rất nhiều phương pháp giúp sàng lọc và mỗi test sàng lọc đều có những ưu và nhược điểm riêng nên không thể nói là test nào là tốt nhất. Sự kết hợp giữa siêu âm thai đo khoảng sáng sau gáy ở ba tháng đầu của thai kỳ và xét nghiệm double test (PAPP-A + fbhCG) được gọi là test combined.

Xuất phát từ những lý do trên chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu :

1. Đánh giá giá trị của siêu âm thai để phát hiện thai hội chứng Down.

2. Đánh giá giá trị của combined test để phát hiện thai hội chứng Down.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu gồm 425 thai phụ mang 1 thai có nguy cơ cao cho bất thường nhiễm sắc thể (NST) được lấy nước ối xét nghiệm NST thai (nguy cơ cao do kết quả sàng lọc double test, hoặc kết quả siêu âm thai, hoặc do mẹ lớn tuổi hoặc combined test nguy cơ cao). Thời gian từ tháng 10 năm 2014 đến tháng 10 năm 2015 tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh của Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. 425 thai phụ này có kết quả chọc ối hoặc theo dõi lâm sàng sau sinh. Với phương pháp nghiên cứu hồi cứu - mô tả cắt ngang.

- Các tiêu chuẩn đánh giá nghiên cứu

* Sử dụng phần mềm LifeCycle 4.0 để tính toán nguy cơ đối với thai HC Down ngưỡng phân biệt 1/320. HC Edwards và Patau ngưỡng phân biệt 1/100.

* Thai thuộc nhóm nguy cơ cao khi lớn hơn ngưỡng phân biệt, hoặc tuổi thai phụ ≥ 35 . Hoặc siêu âm thai có khoảng sáng sau gáy (KSSG) $\geq 2,5\text{mm}$.

* Thai thuộc nhóm nguy cơ thấp (NCT) khi kết quả nhỏ hơn ngưỡng trên.

- Tổng hợp, phân tích và xử lý số liệu: Dựa vào phần mềm Microsoft excel 2010.

- Đánh giá giá trị của các test sàng lọc bằng tỷ lệ phát hiện và giá trị tiên đoán dương tính.

3. Kết quả nghiên cứu

Trong 425 đối tượng được chọc hút ối để phân tích NST của thai đã phát hiện 17/425 thai bất thường NST chiếm 4%, trong đó có 13 thai HC Down chiếm tỷ lệ $13/425 = 3,05\%$.

3.1. Giá trị của siêu âm đo khoảng sáng sau gáy để phát hiện thai hội chứng Down

Bảng 1. Giá trị của KSSG để phát hiện thai hội chứng Down

Ngưỡng phân biệt	Tổng số thai	Thai hội chứng Down	DR %	PPV %
$\geq 2,5\text{mm}$	78	8	61,5	10,3
$\geq 3,0\text{mm}$	31	4	30,8	12,9

Ở ngưỡng KSSG là $\geq 2,5\text{mm}$: Tỷ lệ phát hiện là 61,5% và giá trị tiên đoán dương tính là 10,3% . Ở

ngưỡng KSSG là $\geq 3,0\text{mm}$: Tỷ lệ phát hiện(DR) là 30,8% và giá trị tiên đoán dương tính (PPV) là 12,9%.

3.2. Giá trị của combined test để phát hiện thai HC Down

Bảng 2. Giá trị của combined test để phát hiện thai hội chứng Down

Kết quả sàng lọc	Tổng số thai	Thai hội chứng Down	DR %	PPV %
NCC	170	11	84,6	6,7
NCT	255	2	15,4	0,8
Tổng	425	13	100	

- Tỷ lệ phát hiện của combined test là 84,6%.

- Giá trị tiên đoán dương tính của combined test là 6,7%.

3.3. Giá trị của combined test kết hợp siêu âm thai để phát hiện thai hội chứng Down

Bảng 3. Giá trị của combined test và siêu âm để phát hiện thai hội chứng Down

Nguy cơ HC Down	Tổng số thai	Số thai Down	DR %	PPV %	
Combined test NCC	Siêu âm NCC	51	7	53,8	13,7
	Siêu âm NCT	119	4	30,8	3,4
Combined test NCT	Siêu âm NCC	27	1	7,7	3,7
	Siêu âm NCT	228	1	7,7	0,4
Tổng	425	13	100		

- Nếu combined test và siêu âm NCC thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 53,8% và giá trị tiên đoán dương tính là 13,7%.

- Nếu combined test NCC (siêu âm NCT) thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 30,8% và giá trị tiên đoán dương tính là 3,4%.

- Nếu siêu âm NCC (combined test NCT) thì phát hiện được $1/13 = 7,7\%$ thai HC Down và giá trị tiên đoán dương tính trong trường hợp này là 3,7%.

3.4. Giá trị của tuổi mẹ để phát hiện thai HC Down

Bảng 4. Giá trị của tuổi mẹ để phát hiện thai hội chứng Down

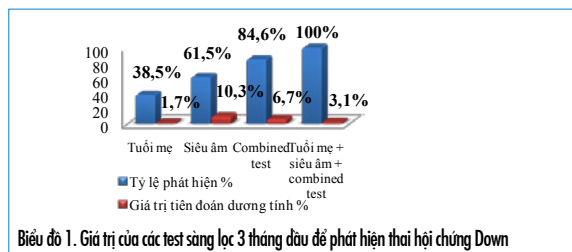
Ngưỡng tuổi mẹ	Tổng số thai phụ	Số thai Down	DR %	PPV %
< 35	125	8	61,5%	5,9%
≥ 35	300	5	38,5%	1,7%
≥ 38	221	2	15,4%	0,9%

- Trong tổng số 13 thai Down phát hiện được, có $8/13 = 61,5\%$ thai Down có tuổi mẹ < 35 còn lại $5/13 = 38,5\%$ thai Down có tuổi mẹ ≥ 35 .

- Nếu lấy ngưỡng tuổi mẹ là ≥ 35 để sàng lọc thì tỷ lệ phát hiện là $5/13 = 38,5\%$ và giá trị tiên đoán dương tính là $5/300 = 1,7\%$.

- Nếu lấy ngưỡng tuổi mẹ ≥ 38 để sàng lọc thì tỷ lệ phát hiện là $2/15 = 15,4\%$ và giá trị tiên đoán dương tính là $2/221 = 0,9\%$.

3.5. Giá trị của các test sàng lọc 3 tháng đầu để phát hiện thai hội chứng Down



- Nếu chỉ sử dụng 1 phương pháp sàng lọc để phát hiện thai HC Down thì: Tỷ lệ phát hiện chỉ dựa vào tuổi mẹ, siêu âm và combined test lần lượt là 38,5%, 61,5% và 84,6%, và giá trị tiên đoán dương tính tương ứng là 1,7%, 10,3% và 6,7%.

- Nếu sử dụng cả 3 phương pháp sàng lọc là tuổi mẹ, siêu âm và combined test để sàng lọc thì phát hiện được 100% thai HC Down và giá trị tiên đoán dương tính là 3,1%.

4. Bàn luận

Tỷ lệ các bất thường NST trong số đối tượng NCC

Nghiên cứu được tiến hành trên 425 thai phụ có NCC khi sàng lọc trong ba tháng đầu thai kỳ được lấy ối để chẩn đoán trước sinh. Trong đó phát hiện được 17 thai có bất thường NST các loại chiếm 4% tổng số các đối tượng NCC. Theo Hoàng T N lan (2016), khi nghiên cứu kết quả chọc ối của 2.256 thai phụ trong thời gian từ 2013 – 2014 thì tỷ lệ thai bất thường NST trong số các đối tượng nghiên cứu là 5,36% [3], tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo Zhang L và cộng sự (2010), nghiên cứu kết quả chẩn đoán trước sinh của 2.782 thai phụ trong thời gian từ 2004 – 2009 thu được tỷ lệ bất thường NST trong số các đối tượng nghiên cứu là 3,99% [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thai HC Down chiếm 3,05% (13/17). Theo nghiên cứu của Hoàng T N Lan (2014) thì tỷ lệ này là 2,67% [5], tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,619 (> 0,05)$.

Giá trị của siêu âm để phát hiện thai hội chứng Down

KSSG của thai trong ba tháng đầu của thai kỳ được xem là bất thường nếu $\geq 3,0\text{mm}$, còn với những

thai có KSSG từ 2,5 – 3,0mm thì nằm trong nhóm nghi ngờ và cần được theo dõi. Vì vậy, tùy theo từng trung tâm sẽ lựa chọn các ngưỡng khác nhau.

Trong nghiên cứu này, nếu lấy ngưỡng KSSG phổ biến hiện nay là $\geq 3,0\text{mm}$, thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 30,8% (bảng 3). Theo Peuhkurinen S (2013), nghiên cứu về KSSG của 35.314 thai ở Phần Lan cũng với ngưỡng $\geq 3,0\text{mm}$ thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 64,5% [6]. Có sự khác biệt này có thể là do những thai phụ có kết quả siêu âm trong ba tháng đầu nếu có KSSG $\geq 3,0\text{mm}$ thì sẽ được tư vấn để chọc ối mà không cần làm thêm xét nghiệm sàng lọc huyết thanh mẹ. Ngoài ra, kết quả của siêu âm thai phụ thuộc vào chủ quan cũng như kinh nghiệm của người làm và chính điều này có thể gây ra sự khác nhau trong các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu, nếu chúng tôi lấy ngưỡng KSSG là $\geq 2,5\text{mm}$ thì tỷ lệ phát hiện là 61,5% (bảng 1). Theo Nicolaides K.H và cộng sự (2004), khi tổng hợp kết quả của 19 nghiên cứu sàng lọc trước sinh thai HC Down ở ba tháng đầu với tổng số 200.868 thai phụ, nếu chỉ dựa vào dấu hiệu tăng KSSG trên siêu âm với ngưỡng $\geq 2,5\text{mm}$ thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down nằm trong khoảng 57,9 - 100% [7].

Giá trị của combined test để phát hiện thai hội chứng Down. Phối hợp kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ (PAPP-A, hCG) với siêu âm đo KSSG trong ba tháng đầu hình thành nên bộ combined test. Trong nghiên cứu này, nếu sàng lọc thai Down chỉ dựa vào combined test thì tỷ lệ phát hiện là 84,6% và giá trị tiên đoán dương tính là 6,7% (bảng 2).

Theo Nicolaides K.H (2004), nghiên cứu ở 200.868 thai phụ, dùng combined test để sàng lọc thai HC Down thì tỷ lệ phát hiện là 87% [7]. Theo Peuhkurinen S (2013), khi nghiên cứu 35.314 thai phụ sử dụng combined test để sàng lọc thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 72,4% [6]. Theo số liệu của "The Royal Australian and New Zealand college of Obstetricians and Gynaecologists (2014) thì tỷ lệ này là 85% [8]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phát hiện thai HC Down dựa vào combined test là 84,6% (bảng 2) cao hơn so với chỉ dựa vào siêu âm đơn thuần là

61,5% (bảng 1), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,0872 (>0,05)$. Còn giá trị tiên đoán dương tính của combined test là 6,7% thấp hơn so với giá trị tiên đoán dương tính của siêu âm là 10,3%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,1004 (>0,05)$. Nhưng khi sử dụng combined test thì chúng ta có thể phát hiện được thêm 4 thai Down (bảng 3) mà nếu chỉ dựa vào kết quả siêu âm thì chúng ta có thể bỏ sót 4 trường hợp này. Vì vậy combined test vẫn có giá trị hơn siêu âm trong việc sàng lọc thai HC Down.

Giá trị của tuổi mẹ để phát hiện thai hội chứng Down

Tuổi mẹ luôn được xem là yếu tố đầu tiên để sàng lọc thai DTBS. Nguy cơ sinh con HC Down tăng lên theo tuổi mẹ. Trên thế giới hiện nay áp dụng nhiều ngưỡng sàng lọc tuổi mẹ khác nhau. Tuy nhiên, đa số các nước vẫn sử dụng ngưỡng sàng lọc là ≥ 35 tuổi, trong khi Pháp và Na Uy lại sử dụng ngưỡng sàng lọc là 38 tuổi [9].

Trong nghiên cứu này, nếu lấy ngưỡng tuổi mẹ ≥ 35 để sàng lọc thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 38,5% và giá trị tiên đoán dương tính là 1,7% (bảng 4). Theo Bindra R (2002), khi nghiên cứu về nguy cơ sinh con HC Down của 15.030 thai phụ trong ba tháng đầu của thai kỳ, nếu chỉ dựa vào tuổi mẹ đơn thuần thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 30,5% [10], tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,533 (>0,05)$.

Trong nghiên cứu này, nếu lấy ngưỡng tuổi mẹ ≥ 38 , là ngưỡng tuổi hiện đang được sử dụng để tư vấn chọc ối ở Bệnh viện Phụ Sản Trung ương thì tỷ lệ phát hiện thai HC Down là 15,4% (bảng 4), so với sử dụng ngưỡng tuổi mẹ ≥ 35 thì sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,0211 (<0,05)$.

Nguy cơ sinh con Down tăng lên theo tuổi mẹ, tuy nhiên theo Morris (2002), nghiên cứu ở 11.683 thai phụ ở Anh trong thời gian từ 1989 – 1998 thì tỷ lệ thai Down có tuổi mẹ < 35 tuổi là 70% [11]. Tỷ lệ thai Down có tuổi mẹ < 35 trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,5% thấp hơn của Morris, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,5056 (>0,05)$. Như vậy, nếu chỉ sử dụng tuổi mẹ để sàng lọc thai Down thì cứ 10 thai Down trong nhóm NCC thì chúng ta

để lọt sàng 6 trường hợp. Vì vậy sàng lọc thai HC Down trong ba tháng đầu của thai kỳ không thể chỉ dựa vào tuổi mẹ mà cần phải sử dụng thêm các phương pháp sàng lọc khác để làm tăng tỷ lệ phát hiện các thai HC Down. HC Down có thể được sinh ra ở mọi lứa tuổi của thai phụ, vì vậy sàng lọc trước sinh nên được tiến hành cho tất cả các thai phụ.

Kết hợp các test sàng lọc để phát hiện thai hội chứng Down trong ba tháng đầu của thai kỳ

Theo kết quả ở biểu đồ 1, nếu chỉ sử dụng tuổi mẹ hoặc siêu âm hoặc combined test để sàng lọc thì tỷ lệ phát hiện lần lượt là 38,5%, 61,5% và 84,6%. Còn giá trị tiên đoán dương tính lần lượt là 1,7%, 10,3% và 6,7%. Như vậy phương pháp có tỷ lệ phát hiện cao nhất là combined test (84,6%) và phương pháp có giá trị tiên đoán cao nhất là siêu âm với 10,3%. Tuổi mẹ là phương pháp có tỷ lệ phát hiện và giá trị tiên đoán dương tính thấp nhất. Theo nghiên cứu của Hoàng T N Lan (2014), nếu chỉ dựa vào tuổi mẹ đơn thuần thì không thai Down nào được phát hiện [5]. Trong nghiên cứu này, nếu chỉ sử dụng 1 hoặc 2 trong số 3 phương pháp sàng lọc trong ba tháng đầu của thai kỳ để phát hiện thai HC thì không có phương pháp nào có thể phát hiện được 100% thai HC Down trong tổng số đối tượng nghiên cứu. Khi sử dụng cả 3 phương pháp sàng lọc, thì có thể phát hiện được 100% thai HC Down tuy nhiên giá trị tiên đoán dương tính chỉ là 3,1% (biểu đồ 1). Điều này là có ý nghĩa lớn bởi vì mục tiêu hàng đầu khi sàng lọc là phát hiện được tối đa các thai HC Down vì vậy nên phối hợp các phương pháp sàng lọc trước sinh để nâng cao hiệu quả của chẩn đoán.

5. Kết luận

Giá trị của siêu âm trong sàng lọc thai hội chứng Down

- Nếu sử dụng ngưỡng KSSG $\geq 2,5$ mm: tỷ lệ phát hiện: 61,5%, giá trị tiên đoán dương tính: 10,3%.

- Nếu sử dụng ngưỡng KSSG $\geq 3,0$ mm: tỷ lệ phát hiện: 30,8%, giá trị tiên đoán dương tính: 12,9%.

Giá trị của combined test trong sàng lọc thai hội chứng Down: Tỷ lệ phát hiện: 84,6%. Giá trị tiên đoán dương tính: 6,7%.

Tài liệu tham khảo

1. Matthews T.J, MacDorman M.F, Thoma M.E . Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. National Vital Statistic Reports. 2015; 64(9), pp 1-30.
2. Rhode Island's Hospital. Rhode Island Birth Defects Data Book, Rhode Island Birth Defects Program. 2014.
3. Hoàng Thị Ngọc Lan, Phạm Tuấn Dũng, Đoàn Thị Kim Phượng, Nguyễn Thị Duyên, Hoàng Thu Lan. Giá trị của sàng lọc huyết thanh mẹ để phát hiện thai bất thường nhiễm sắc thể. Tạp chí Y học Việt Nam. 2016; Tập 446 trang 174-180.
4. Zhang L, Zhang X.H et al. Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women. Chin Med J (Engl). 2010; 123(4), pp 423-30.
5. Hoàng Thị Ngọc Lan, Nguyễn Thị Tuyết, Nguyễn Ngân Hà, Nguyễn Thị Duyên. Đánh giá giá trị của một số test sàng lọc trước sinh để phát hiện thai hội chứng Down tại bộ môn Y sinh học – Di truyền. Tạp chí Y học Việt Nam. 2014; tập 424 trang 110- 117.
6. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T et al. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Jul; 92(7), pp 769-74.
7. Nicolaides K.H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191(1), pp 45-67.
8. The Royal Australian and New Zealand college of Obstetricians and Gynaecologists. Prenatal screening and Diagnosis of chromosomal and genetic abnormalities in the fetus in pregnancy. 2014.
9. European surveillance of congenital anomalies - EUROCAT. Prenatal Screening Policies in Europe, Northern Ireland. 2010.
10. Bindra R, Heath V, Liao A et al. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 20(3), pp 219-25.
11. Morris, J.K, Mutton D.E, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. Journal of medical screening. 2002; 9 (1), pp 2-6.