

CHARACTERISTICS AND VALUE OF ANTENATAL ULTRASOUND SCREENING FOR CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN PREGNANT WOMENT WITH AMNIOCENTESIS IN NGHE AN PROVINCE (2020 – 2021)

Tran Tat Thang^{1*}, Que Anh Tram²

¹ Nghe An Eye Hospital

² Nghe An Friendship General Hospital

Received 17 April 2023

Accepted 18 May 2023

Abstract: Ultrasonography is of great value in screening for fetal chromosomal abnormalities and helping to precisely indicate amniocentesis. Objective was to find out morphological abnormalities and value of ultrasound in prenatal screening test at Nghe An Obstetrics and Gynecology Hospital (2020-2021). By methods of ultrasound, Double test, Tripple test and chromosomal test for 121 pregnant women who were indicated for amniocentesis. The study results showed the mean age of the pregnant women was 32 ± 6.69 years, the group ≥ 35 years old accounted for 40.5%. Ultrasound abnormalities accounted for the highest component of women with amniocentesis (62.8%), followed by age of 35 years or over (40.5%), high-risk prenatal screening tests (35.5%). The rate of fetuses with abnormal ultrasound image was 62.8%. The most common ultrasound abnormalities were increased nuchal translucency (12.6%), nasal bone aplasia (5.5%). The rate of fetal chromosomal abnormalities was 15.7%. There were 22.3% of fetuses with ultrasound abnormalities having chromosomal abnormalities. The sensitivity, specificity, false-negative and false-positive rates of ultrasound in predicting chromosomal abnormality were 89.5%; 42.2%; 10.5% and 57.8% respectively. Conclusion was ultrasound can detect many morphological abnormalities and has high sensitivity in predicting fetal chromosomal abnormalities.

Keywords: *ultrasound, chromosomal abnormalities, amniocentesis, pregnancy.*

* Corresponding author
E-mail address: thangmatna@gmail.com
<https://doi.org/10.56086/jcvb.v3i2.94>

ĐẶC ĐIỂM VÀ GIÁ TRỊ CỦA SIÊU ÂM SÀNG LỌC TRƯỚC SINH Ở THAI PHỤ CÓ CHỈ ĐỊNH CHỌC ỒI CHẨN ĐOÁN BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ THAI NHI TẠI NGHỆ AN (2020 – 2021)

Trần Tất Thắng^{1*}, Quế Anh Trâm²

¹ Bệnh viện Mắt Nghệ An,

² Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

Nhận ngày 17 tháng 4 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 18 tháng 5 năm 2023

Tóm tắt: Siêu âm (SA) có giá trị lớn trong sàng lọc chẩn đoán những bất thường nhiễm sắc thể (NST) của thai nhi, giúp chỉ định chọc ối. Mục tiêu là tìm hiểu đặc điểm bất thường và giá trị siêu âm trong xét nghiệm sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Nghệ An (2020 -2021). Bằng phương pháp xét nghiệm siêm âm thai, Double test, Tripple test và nhiễm sắc thể đồ cho 121 thai phụ có chỉ định xét nghiệm chọc ối. Nghiên cứu đưa ra Kết quả là tuổi trung bình của thai phụ là $32 \pm 6,69$ năm, nhóm ≥ 35 tuổi chiếm 40,5%. Tỷ lệ thai phụ có chỉ định chọc ối do bất thường siêu âm chiếm cao nhất (62,8%), sau đó là thai phụ trên 35 tuổi (40,5%), xét nghiệm sàng lọc trước sinh có nguy cơ cao (35,5%). Tỷ lệ thai có hình ảnh siêu âm bất thường là 62,8%. Hình ảnh bất thường siêu âm phổ biến nhất là tăng khoảng mờ da gáy (12,6%), bất sản xương mũi (5,5%). Tỷ lệ thai nhi bất thường nhiễm sắc thể là 15,7 %; Có 22,3% thai hình ảnh siêu âm bất thường cũng có bất thường nhiễm sắc thể. Độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ âm tính giả, dương tính giả của siêu âm phát hiện bất thường nhiễm sắc thể là 89,5%; 42,2%; 10,5% và 57,8%. Kết luận: Siêu âm phát hiện nhiều hình ảnh bất thường và độ nhạy cao trong dự báo bất thường nhiễm sắc thể thai nhi.

Từ khoá: siêu âm, bất thường nhiễm sắc thể.

1. Đặt vấn đề

Các dị tật bẩm sinh này có thể do các bất thường nhiễm sắc thể (NST) như tam bội NST 21 gây ra hội chứng Down, tam bội NST 18 gây ra hội chứng Edwards[1], [2], [3].... Hậu quả có thể gây chết trước sinh. Nếu trẻ sinh ra cũng có nguy cơ cao bị chậm phát triển trí tuệ, thể chất, khó hòa nhập với cộng đồng, xã hội và tạo gánh nặng cho xã hội. Xu hướng hiện nay là sử dụng các tiến bộ trong chẩn đoán để có thể sàng lọc các bất thường nhiễm sắc thể trước sinh, giúp can thiệp sớm nhằm làm giảm tỷ lệ trẻ sinh ra bị dị tật. Chẩn đoán quyết định đột biến NST cần các kỹ thuật xâm lấn như chọc ối, sinh thiết gai rau, lấy máu tĩnh

mạch rốn... thực hiện phức tạp, có nhiều nguy cơ biến chứng do đó chỉ định cần chặt chẽ, chính xác. Hiện nay chỉ định thực hiện chọc ối dựa vào nhiều yếu tố khác nhau như tuổi mẹ, tiền sử gia đình, kết quả xét nghiệm sàng lọc máu, siêu âm thai...

Các kỹ thuật chẩn đoán trước sinh được thực hiện khá phổ biến tại một số trung tâm lớn ở Việt Nam [4], [5] và đã bắt đầu được áp dụng ở Nghệ An. Nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm và giá trị siêu âm sàng lọc trước sinh ở thai phụ có chỉ định chọc ối chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể thai nhi tại Nghệ An.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Thai phụ có nguy cơ cao như: > 35 tuổi hoặc có tiền sử đã mang thai hoặc sinh con mắc bệnh di truyền, tiền sử gia đình có bệnh di truyền [1].

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 05/2020 đến tháng 05/2021.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, tiến cứu.

- Kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

+ Siêu âm thai, sự bất thường của thai nhi được đánh giá dựa theo các tiêu chuẩn chẩn đoán siêu âm. Khoảng sáng sau gáy: $\geq 3,0\text{mm}$.

+ Lấy máu thực hiện Double test và

Triple test.

+ Lấy mẫu dịch ối dưới sự hướng dẫn của siêu âm.

+ Nhiễm sắc thể đồ (Karyotype): nuôi cấy cận ối trong dung dịch nuôi BIOAMF-2 Complete Medium Biological Industries (Hãng BI (Biological Industries), thu hoạch cận tế bào ối, dần tiêu bản, cắt băng nhiễm sắc thể ở kỳ giữa bằng dung dịch trypsin (Gibco), nhuộm Giemsa (Sigma-Aldrich). Phân tích kết quả bằng phần mềm LUCIA Cytogenetics.

+ Phân tích số liệu, tính độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), dựa vào openepi (<https://openepi.com/DiagnosticTest/DiagnosticTest.htm>).

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học đối tượng nghiên cứu (n=121)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình (năm)	$\bar{X} \pm SD$	$32 \pm 6,7$	
Tuổi thai (tuần)	16 - 20	77	63,6
	20 - 37	44	36,4
Tuổi thai trung bình (tuần)	$\bar{X} \pm SD$	$20,4 \pm 4,4$	
Nghề nghiệp	Nông nghiệp	43	35,5
	Nghề khác	78	64,5
Số lần sinh con	1 – 2 lần	79	65,1
	≥ 3 lần	24	19,8

Có 121 thai phụ có chỉ định chọc ối. Tuổi trung bình là $32 \pm 6,69$. Tuổi thai được chọc ối từ 16 – 37 tuần, có 77 trường hợp (63,6%) được chọc ối ở thời điểm lý tưởng (tuần 16–20). Nông dân chiếm tỷ lệ (35,5%). Chủ yếu

là sinh con lần 1 và 2 (65,3%), trung bình là $1,69 \pm 1,08$ lần. Nhóm tuổi chỉ định chọc ối nhiều nhất là 25 – 29 tuổi (28,1%), sau đó là 35 – 39 và 30 – 34 tuổi. Gần 90% thai phụ tuổi từ 25 trở lên.

Bảng 2. Chỉ định chọc ối của đối tượng nghiên cứu (n=121)

	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bất thường siêu âm	76	62,8
Thai phụ trên 35 tuổi	49	40,5
Sàng lọc trước sinh nguy cơ cao	43	35,5
Tiền sử sinh con mắc bệnh di truyền	28	23,1
Tiền sử gia đình có bệnh tật di truyền	10	8,3
Bố hoặc mẹ bất thường NST	6	5,0

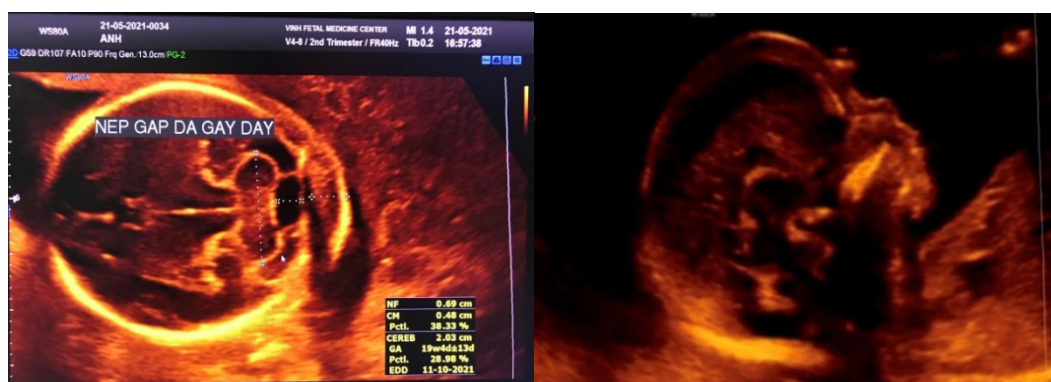
Thai phụ có bất thường siêu âm chiếm như thai phụ trên 35 tuổi (40,5%), kết quả tỷ lệ (62,8%), sau đó là các chỉ định khác sàng lọc trước sinh có nguy cơ cao (35,5%).

Bảng 3. Kết quả sàng lọc trước sinh bằng siêu âm

Bất thường	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
		Số thai phụ (121)	Số bất thường SA (76)
Tăng khoảng mờ da gáy	16	13,2	21,1
Bất sản xương mũi	7	5,8	9,2
Nang đám rối mạng mạch	5	4,1	6,6
Xương mũi ngắn	5	4,1	6,6
Nếp gấp da gáy	4	3,3	5,3
Dẫn não thất	3	2,5	3,9
Dẫn bể thận	3	2,5	3,9
Tràn dịch màng bụng, màng tim	3	2,5	3,9
Chân khoèo	3	2,5	3,9
Xương đùi ngắn	3	2,5	3,9
Dị tật tim	1	0,8	1,3
Bất thường khác*	29	24,0	38,2

* Bất thường khác: sứt môi, hở hàm ếch, thông liên thất đa ôi, loạn sản thận dạng nang bên phải, bệnh phổi tuyến nang bên trái, dây rốn một động mạch, tứ chứng Falot.

Kết quả cho thấy hình ảnh siêu âm bất thường khá đa dạng nhưng hay gặp nhất là tăng khoảng mờ da gáy (21,1%), bất sản xương mũi (9,2%).



A

B

Hình 1. Hình ảnh siêu âm thai bất thường

A. Nếp gấp da gáy dày, B. Bất sản xương mũi

Kết quả chẩn đoán hình ảnh siêu âm khoảng mờ da gáy là dấu hiệu bất thường phát hiện nhiều bất thường, tuy nhiên tăng hay gặp nhất.

Bảng 4. Kết quả bất thường nhiễm sắc thể tế bào ối

Loại bất thường	Số lượng	Tỷ lệ %	
		Trên tổng số thai phụ (121)	Trên số bất thường NST (19)
Hội chứng Edwards	7	5,8	36,8
Hội chứng Down	6	4,9	31,6
Hội chứng Patau	1	0,8	5,3
Hội chứng Turner	1	0,8	5,3
Bất thường cấu trúc	4	3,3	21,0
Tổng	19	15,7	100

Tỷ lệ thai nhi có nhiễm sắc thể bất thường là 15,7%. Các bất thường NST về số lượng NST chiếm tỷ lệ chủ yếu (78,9%). Hội chứng Edwards hay gặp nhất (36,8%) sau đó là hội chứng Down (31,6%).

Bảng 5. Giá trị của siêu âm trong sàng lọc trước sinh

Xét nghiệm		NST bất thường		Tổng	OR (95%CI:)	p	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
		Có	Không					
SA bất thường	Có	17	59	76	6,19 (1,36 – 28,24)	0,018	89,5	42,2
	TL(%)	89,5	57,8	100				
	Không	2	43	45				
	TL(%)	10,5	42,2	100				
Tổng		19	102	121				

Có 17/76 (22,3%) thai hình ảnh siêu âm bất thường cũng có bất thường NST. Thai phụ có siêu âm bất thường có tỷ lệ đột biến NST cao hơn 6,19 lần so với thai phụ SA bình thường ($p < 0,05$). Độ nhạy của SA phát hiện bất thường NST là 89,5%; tỷ lệ âm tính giả là 10,5%, dương tính giả 57,8%.

4. Bàn luận

Nhóm tuổi từ 25 – 39 tuổi chiếm tỷ lệ chủ yếu, tương tự như trong nghiên cứu của Trần Danh Cường [6]. Tỷ lệ khá lớn thai phụ làm nghề nông phù hợp với đặc điểm dân số của tỉnh Nghệ An, là tỉnh nông nghiệp. Phần lớn thai phụ có thai, sinh con lần thứ nhất hoặc thứ 2; có khoảng 1/5 trường hợp sinh con thứ 3 trở lên.

Kết quả của chúng tôi cho thấy bất thường siêu âm vẫn là một trong những chỉ định hàng đầu của chọc ối. Chỉ định chọc ối do siêu âm cũng chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của Võ Văn Đức và cộng sự [3], Trần Danh Cường [6].

Thai phụ trên 35 tuổi chiếm 40,5%. Một số nghiên cứu tại Việt Nam chỉ định chọc ối do tuổi mẹ cao chiếm từ 21,1%– 63% [6], [7]. Mặc dù vậy thì hiện nay chỉ định chọc ối dựa nhiều vào kết hợp tuổi mẹ và kết quả các xét nghiệm sàng lọc trước sinh như tuổi mẹ + siêu âm (+) Double test [3]. Kết quả test sàng lọc cũng là chỉ định quan trọng của chọc ối (35,5%). Có nhiều trường hợp có hình ảnh bất thường rõ ràng trên siêu âm, do đó bác sĩ chỉ định thai phụ thực

hiện chọc ối ngay mà không làm test sàng lọc do đó tỷ lệ test sàng lọc có nguy cơ có thể còn cao hơn nữa. Tại Việt Nam nghiên cứu của Võ Văn Đức chỉ định chọc ối dựa vào xét nghiệm sàng lọc + hình ảnh siêu âm + tuổi mẹ chiếm 24% [3]. Tại Hà Nội chỉ định chọc ối dựa vào xét nghiệm sàng lọc + tuổi mẹ + siêu âm là 65,4% [3]. Các yếu tố tiền sử sinh con mắc bệnh di truyền, gia đình có bệnh tật di truyền hay bố hoặc mẹ bất thường NST cũng được ghi nhận trong một số nghiên cứu khác [3], [7].

Tăng khoảng mờ da gáy là dấu hiệu siêu âm đầu tiên liên quan đến tăng nguy cơ hội chứng Down ở thai nhi và là chỉ định chọc ối được áp dụng trong nhiều nghiên cứu [3], [5]. Một số nghiên cứu còn tính toán chỉ tiêu này khác biệt với các bất thường siêu âm khác [7]. Bất sản xương mũi cũng là một bất thường hay gặp. Nghiên cứu 56 707 thai nhi tại Trung Quốc thấy 0,13% thai có bất sản xương mũi, trong đó 22,54% có bất thường nhiễm sắc thể (tam bội NST 21; 18...) [8].

Kết quả về tỷ lệ thai nhi bất thường NST của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu khác tại Việt Nam (từ 6,7% - 20,6%) [4], [9]. Bất thường số lượng NST chiếm phần lớn cũng phù hợp với đa số nghiên cứu khác trên thế giới và Việt Nam [10]. Nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ trên 3702 thai thấy bất thường số lượng chiếm 80,9% trường hợp thai bất thường NST [5]. Trong nghiên cứu này hai bất thường hay gặp nhất là hội chứng Edward và hội chứng Down. Tỷ lệ gặp các hội chứng khác nhau tuy nhiên trong đa số nghiên cứu đều thấy hội chứng Down và hội chứng Edward thường chiếm tỷ lệ cao nhất. Nghiên cứu của Trần Danh Cường thấy hội chứng Down là 40,6% trong khi đó hội chứng Edward chiếm 13,8% [6]. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ gặp hội chứng

Down khá cao (48,1 - 70,1%) [5], [10]. Kết quả của chúng tôi hơi khác của một số tác giả khác là hội chứng Edward gặp với tỷ lệ cao hơn hội chứng Down [3].

Tỷ lệ bất thường NST ở thai có bất thường trên siêu âm là (22,3%) phù hợp nghiên cứu của Trần Danh Cường (22,4%) [7], Lưu Vũ Dũng (22,2%) [2]. Nghiên cứu tại Việt Nam thấy tỷ lệ thai nhi có hình thái bất thường trên siêu âm có bất thường NST cao gấp 6 – 21 lần so với thai nhi có hình thái siêu âm bình thường [2], [4].

Độ nhạy của siêu âm trong phát hiện bất thường NST trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, đạt tới 89,5%. Nghiên cứu của Lưu Vũ Dũng cho thấy siêu âm có độ nhạy 83,3% [2]. Theo Luck CA và cộng sự siêu âm phát hiện đột biến NST ở các quần thể có yếu tố nguy cơ, được thực hiện bởi các chuyên gia chẩn đoán hình ảnh có thể đạt độ nhạy cao tới 85-90% [11]. So với các biện pháp chẩn đoán trước sinh khác, siêu âm có tỷ lệ phát hiện bất thường NST cao hơn. Nghiên cứu của Võ Văn Đức thấy 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%) [3]. Mặc dù vậy tỷ lệ âm tính giả là 10,5% cho thấy những trường hợp hình thái siêu âm bình thường vẫn cần chọc ối khi có những chỉ định khác. Không phải tất cả những bất thường di truyền của thai đều có biểu hiện bất thường trên siêu âm. Thực tế cho thấy những người mang NST chuyển đoạn cân bằng và những người có cấu trúc NST dạng khảm, nhưng dòng tế bào bình thường chiếm tỷ lệ lớn thì hầu như không có bất thường về mặt hình thái. Nghiên cứu của Lưu Vũ Dũng tỷ lệ âm tính giả của siêu âm là 3,7% [2]. Độ đặc hiệu của siêu âm là 42,2%; giá trị dương tính giả là 57,8%. Kết quả độ đặc hiệu trong nghiên cứu này thấp

hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Trang (độ đặc hiệu 74%; dương tính giả 26%) [4]. Nghiên cứu tại Trung Quốc thấy tỷ lệ dương tính giả của các test sàng lọc không xâm lấn trước sinh là 39,2% [8]. Giá trị độ nhạy cao và độ đặc hiệu thấp cho thấy siêu âm có giá trị lớn trong xét nghiệm sàng lọc phát hiện bất thường NST thai nhi.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu đặc điểm siêu âm trên 121 thai phụ có nguy cơ cao, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tuổi trung bình của thai phụ là $32 \pm 6,69$ năm, nhóm ≥ 35 tuổi chiếm 40,5%. Có 35,5% thai phụ là nông dân, phần lớn (65,1%) sinh con thứ 1; 2. Tuổi thai trung bình 32 tuần, 63,6% trường hợp được chọc ối ở tuần 16–20.

- Tỷ lệ thai phụ có chỉ định chọc ối do bất thường siêu âm chiếm cao nhất (62,8%), sau đó là các chỉ định khác như thai phụ trên 35 tuổi (40,5%), kết quả sàng lọc trước sinh có nguy cơ cao (35,5%).

- Tỷ lệ thai có hình ảnh siêu âm bất thường là 62,8%. thai có bất thường trên siêu âm, phổ biến nhất là tăng khoảng mờ da gáy (12,6%), bất sản xương mũi (5,5%).

- Tỷ lệ thai nhi bất thường nhiễm sắc thể là 15,7 %. Hội chứng Edwards phổ biến nhất (36,8%) sau đó là hội chứng Down (31,6%).

- Có 22,3% thai hình ảnh siêu âm bất thường cũng có bất thường nhiễm sắc thể. Độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ âm tính giả, dương tính giả của siêu âm phát hiện bất thường nhiễm sắc thể là 89,5%; 42,2%; 10,5% và 57,8%.

Tài liệu tham khảo

[1]. Ministry of Health, 2010. *Procedures of prenatal and newborn screening and diagnosis*. Decision No. 573/QĐ-BYT.

- [2]. Luu Vu Dung, Vu Van Tam, 2021. *Study of several factors related to amnios result in prenatal diagnosis in Hai Phong Obstetrics & Gynecology Hospital*. Vietnam Medical Journal, volume 498, edition 1, pages 91 – 95.
- [3]. Vo Van Duc, Mai Cong Minh, Nguyen Tran Thao Nguyen, Truong Quang Vinh, Le Lam Huong, Nguyen Thi Kim and et al., 2018. *Assessment of amniocentesis results by using QF-PCR in high risk pregnancies of feral aneuploidies*, Journal of Obstetrics & Gynecology, volume 16, edition 2, page 26 – 31. <https://doi.org/10.1287/tcps.v16i2.503>.
- [4]. Hoang Thi Ngoc Lan, Ngo Minh Thang, Le Phuong Thao, Ngo Tuyet Nhung, 2014, Fetus with abnormal number chromosomes in Prenatal Diagnosis Center of National Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2011 – 2012. Journal of Obstetrics & Gynecology, 12(2), 156-159. <https://doi.org/10.46755/vjog.2014.2.947>.
- [5]. Acar A, Ercan F, Yildirim S, Gökemli H, Gezginç K, Balci O, et al. Genetic amniocentesis results: analysis of the 3721 cases. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2016;50(1):33-8.
- [6]. Cuong Danh Tran, Van Bich Nguyen, Minh Xuan Thi Bui, Lan Ngoc Thi Hoang, Anh Toan Ngo, Toan Van Ngo, Genetic Analysis for Prenatal Diagnosis via Amniocentesis at Vietnam National Hospital of Obstetrics and Gyneacology from 2012 to 2016, *Research in Obstetrics and Gynecology*, Vol. 6 No. 2, 2018, pp. 32-36. doi: 10.5923/j.rog.20180602.02
- [7] Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F, Rad MR, Jemaa BL, Smaoui N, Terras K, Belghith N, Ridene H, Oueslati B, Zouari F. Prenatal diagnosis of chromosomal disorders in Tunisian population. *Ann Genet*. 2001;44:99-104.

- [8]. Du Y, Ren Y, Yan Y, Cao L. Absent fetal nasal bone in the second trimester and risk of abnormal karyotype in a prescreened population of Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(2):180-186. doi:10.1111/aogs.13263
- [9]. Long, Nguyen Hai, Tran Danh Cuong, Ngo Toan Anh, Le Pham Sy Cuong, Nguyen Thi Thu Huong, Phan Thi Tinh, Nguyen Duy Linh, Nguyen Xuan Viet, Chu Quang Dao, and Vu Huy Hoang. 2021. "CHROMOSOMAL DEFECTS IN INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY FETUS ". *Vietnam Journal of Community Medicine* 62 (6).
- [10]. Dai R, Yang Y, Qi X, Xiaonan H, Hai-bo Z, Rui-zhi L, Ruixue W (2019) "Prenatal diagnosis of 4953 pregnant women with indications for genetic amniocentesis in Northeast China." *Molecular Cytogenetics*, 12: n. pag.
- [11]. Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries. *Br Med J*. 1992;304:1474-1478. [PMCID: PMC1882215] [PubMed: 1611369]