

RISK FACTORS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN FROM 24 TO 60 MONTHS OF AGE IN TUYEN QUANG

Le Thi Kim Dung^{1*}, Tran Tuan Anh¹, Cao Ba Khuong¹, Pham Thi Ngan², Au Thi Tuyen³

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy

²Tan Trao University, ³Tuyen Quang Huong Sen Rehabilitation Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 25/5/2023	This study aims to analyze some risk factors of autism spectrum disorder in children aged 24 to 60 months in Tuyen Quang. The case-control study was conducted on 60 children with autism spectrum disorder and 120 children without autism spectrum disorder aged from 24 to 60 months old in Tuyen Quang from 2022 to 2023. Autistic children were diagnosed according to DSM-IV criteria and the level of autism was classified according to the Child Autism Rating Scale (CARS scale). In addition, the children without autism or other developmental disorders who have the same sex, age, and geographic location were selected in a ratio of 1:2 as the control group. The study results showed that the risk factors for autism in children aged 24 to 60 months in Tuyen Quang were identified as mothers giving birth to children aged 35 years or older, adjusted OR = 3.19 (95% CI 1.01–10.4), (p=0.048) and pathological neonatal jaundice, adjusted OR = 7.23 (95% CI 11.7 – 44.79), (p=0.034).
Revised: 19/6/2023	
Published: 19/6/2023	
KEYWORDS	
Autism	
DSM – IV	
CARS	
Children	
Risk	

MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA RỐI LOẠN PHỔ TỰ KỶ Ở TRẺ TỪ 24 ĐẾN 60 THÁNG TUỔI TẠI TUYẾN QUANG

Lê Thị Kim Dung^{1*}, Trần Tuấn Anh¹, Cao Bá Khuông¹, Phạm Thị Ngân², Âu Thị Tuyền³

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

²Trường Đại học Tân Trào, ³Bệnh viện PHCN Hương Sen Tuyên Quang

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 25/5/2023	Nghiên cứu này nhằm mục tiêu phân tích một số yếu tố nguy cơ của rối loạn phổ tự kỷ ở trẻ em từ 24 đến 60 tháng tuổi tại Tuyên Quang. Nghiên cứu bệnh - chứng được thực hiện trên 60 trẻ mắc rối loạn phổ tự kỷ và 120 trẻ không mắc rối loạn phổ tự kỷ tuổi từ 24 đến 60 tháng tuổi tại Tuyên Quang trong thời gian từ năm 2022 đến 2023. Nhóm bệnh là những trẻ tự kỷ được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn DSM-IV và mức độ tự kỷ được phân loại theo thang điểm đánh giá tự kỷ ở trẻ em (thang CARS). Nhóm chứng là những trẻ không bị tự kỷ hoặc các rối loạn phát triển khác, có cùng giới, tuổi và địa dư với nhóm bệnh. Tỷ lệ nhóm bệnh và nhóm chứng được chọn là 1:2. Kết quả nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ của tự kỷ ở trẻ em từ 24 đến 60 tháng tuổi tại Tuyên Quang được xác định là: mẹ sinh con từ 35 tuổi trở lên, OR hiệu chỉnh = 3,19 (95% CI 1,01–10,4), (p=0,048) và vàng da sơ sinh bệnh lý ở trẻ, OR hiệu chỉnh = 7,23 (95% CI 11,7 – 44,79), (p=0,034).
Ngày hoàn thiện: 19/6/2023	
Ngày đăng: 19/6/2023	
TỪ KHÓA	
Tự kỷ	
DSM - IV	
CARS	
Trẻ em	
Nguy cơ	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.8020>

* Corresponding author. Email: lethikimdung@tnmc.edu.vn

1. Giới thiệu

Tự kỷ còn được gọi là rối loạn phổ tự kỷ là một rối loạn phát triển lan tỏa ở mức độ từ nhẹ đến nặng, khởi phát sớm từ khi trẻ còn nhỏ (thường trước 3 tuổi) và diễn biến kéo dài bao gồm những khiếm khuyết trong các lĩnh vực tương tác xã hội, ngôn ngữ, giao tiếp và có hành vi bất thường như: hành vi định hình, lặp khuôn, sở thích thu hẹp. Bên cạnh đó, trẻ thường có các rối loạn khác kèm theo [1]. Khả năng và nhu cầu của trẻ tự kỷ khác nhau và có thể phát triển theo thời gian, trong khi một số trẻ mắc chứng tự kỷ lúc trưởng thành có thể sống độc lập, thì những trường hợp khác lại bị khuyết tật nghiêm trọng và cần được chăm sóc, hỗ trợ suốt đời, trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội [2].

Trên thế giới cũng như ở Việt Nam, tỉ lệ tự kỷ gia tăng một cách đáng lo ngại. Theo Trung tâm Kiểm soát và phòng bệnh (CDC), năm 2007 tại Mỹ tỉ lệ tự kỷ là 1/150 trẻ (6,6‰), nhưng đến năm 2018, tỉ lệ này là 1/59 trẻ (khoảng 1,7%). Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), năm 2023 ước tính rằng trên toàn thế giới cứ 100 trẻ em thì có 1 trẻ mắc chứng tự kỷ [3]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu dịch tễ mới nhất về tự kỷ tại 8 tỉnh thành đại diện toàn quốc công bố năm 2019, tỉ lệ mắc tự kỷ ở trẻ 18-30 tháng là 0,758%. Hiện nay, nguyên nhân của tự kỷ chưa được xác định rõ ràng, được cho rằng rất phức tạp từ sự kết hợp của nhiều yếu tố, bao gồm di truyền và môi trường [4], [5]. Theo nhiều tác giả, tự kỷ có tính di truyền cao, nhưng môi trường và sự tương tác giữa gen và môi trường cũng là những yếu tố nguy cơ quan trọng của tự kỷ [6]. Hiện nay, nhiều nhà khoa học tập trung vào nghiên cứu các rủi ro từ yếu tố môi trường liên quan đến giai đoạn trước, trong và sau khi sinh nhằm tìm ra những khuyến cáo quan trọng cho việc phòng bệnh tự kỷ [7], [8].

Tại Tuyên Quang, trong những năm gần đây, số trẻ đến khám và can thiệp tự kỷ ngày càng tăng, việc can thiệp, điều trị còn gặp nhiều khó khăn, tương lai của trẻ tự kỷ còn đang bỏ ngõ. Vì vậy, tìm hiểu các yếu tố nguy cơ nhằm đưa ra những khuyến cáo trong phòng bệnh tự kỷ ở địa phương là cần thiết vì tương lai của thể hệ trẻ và vì sức khỏe của trẻ em. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu phân tích một số yếu tố nguy cơ của rối loạn phổ tự kỷ ở trẻ em từ 24 đến 60 tháng tuổi tại Tuyên Quang.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: 60 trẻ mắc tự kỷ (chẩn đoán theo tiêu chuẩn DSM-IV), tuổi từ 24 đến 60 tháng đến khám, điều trị tại Bệnh viện Phục hồi chức năng (PHCN Hương Sen Tuyên Quang). Gia đình trẻ tự kỷ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn DSM-IV: *Tiêu chuẩn 1*: Có ít nhất 6 dấu hiệu về các mục (1), (2), (3) sau đây, trong đó: Mục (1) Khiếm khuyết về chất lượng quan hệ xã hội: có ít nhất 02 dấu hiệu; Mục (2) Khiếm khuyết về chất lượng giao tiếp: có ít nhất 01 dấu hiệu; Mục (3) Mối quan tâm gò bó, định hình, trùng lặp và hành vi bất thường: có ít nhất 01 dấu hiệu. *Tiêu chuẩn 2*: Chậm hoặc có rối loạn ở một trong các lĩnh vực quan hệ xã hội, ngôn ngữ sử dụng trong giao tiếp xã hội, chơi mang tính biểu tượng hoặc tưởng tượng trước 03 tuổi. *Tiêu chuẩn 3*: Rối loạn này không phù hợp với rối loạn Rett's hoặc rối loạn tan rã tuổi ấu thơ.

Nhóm chứng: 120 trẻ từ 24-60 tháng tuổi đang học mầm non tại tỉnh Tuyên Quang, không mắc rối loạn tự kỷ và các rối loạn phát triển khác, tương đồng với nhóm bệnh về phân bố tuổi, giới tính và địa dư. Gia đình trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tỉ lệ trẻ ở nhóm bệnh và nhóm chứng được chọn là 1:2.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Tuyên Quang từ ngày 01/05/2022 đến ngày 01/05/2023.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh - chứng.

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

2.4.1. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu toàn bộ.

2.4.2. Chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

*** Chọn nhóm bệnh**

- Chọn toàn bộ trẻ tự kỷ từ 24 đến 60 tháng tuổi tại Tuyên Quang (được các bác sĩ chuyên khoa tâm thần chẩn đoán mắc tự kỷ theo tiêu chuẩn DSM-IV) đến khám và can thiệp tại Bệnh viện Phục hồi chức năng (PHCN) Hương Sen, tỉnh Tuyên Quang trong thời gian từ năm 2022 đến 2023. Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã chọn được 60 trẻ vào nhóm bệnh.

- Cha mẹ hoặc người trực tiếp nuôi dưỡng trẻ tự kỷ đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

*** Chọn nhóm chứng**

Lựa chọn từ các trường mầm non ở Tuyên Quang những trẻ từ 24 đến 60 tháng tuổi không bị tự kỷ hoặc các rối loạn phát triển khác, tương đồng với nhóm bệnh về phân bố tuổi, giới tính và địa dư. Chúng tôi đã chọn được 120 trẻ vào nhóm chứng.

- Cha mẹ hoặc người trực tiếp nuôi dưỡng trẻ đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

* Tỷ lệ nhóm bệnh và nhóm chứng được chọn là 1:2.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

2.5.1. Chỉ số nghiên cứu

Mối liên quan giữa tuổi mang thai, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng bệnh lý, dùng thuốc, tiếp xúc thuốc trừ sâu, hóa chất, thuốc của người mẹ ở giai đoạn trước, trong và sau khi sinh trẻ với tự kỷ ở trẻ.

Mối liên quan giữa tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, uống nhiều rượu, hút thuốc lá thường xuyên, tiếp xúc thuốc trừ sâu, hóa chất ngay trước khi mẹ mang thai trẻ của người cha và tự kỷ ở trẻ.

Mối liên quan của các yếu tố thuộc về trẻ: con thứ nhất, tuổi thai khi đẻ ≤ 36 tuần, đẻ có can thiệp sản khoa, cân nặng khi sinh $< 2500\text{gr}$, vàng da sơ sinh bệnh lý, suy hô hấp sơ sinh, không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu và tự kỷ.

2.5.2. Phương pháp thu thập số liệu

- Giải thích cho cha/mẹ hoặc người trực tiếp nuôi dưỡng trẻ về mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu.

- Phỏng vấn trực tiếp cha, mẹ, người trực tiếp nuôi dưỡng trẻ theo mẫu bệnh án nghiên cứu trong nhóm bệnh và số trẻ trong nhóm chứng.

- Thăm khám, quan sát, chẩn đoán trẻ tự kỷ (trẻ nhóm bệnh) tiêu chuẩn DSM-IV và trẻ nhóm chứng theo mẫu phiếu khám và quan sát trẻ.

- Thăm khám, hỏi bệnh trẻ nhóm bệnh và nhóm chứng (được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa tâm thần, bác sĩ Nhi khoa cùng nhóm nghiên cứu).

- Phân tích số liệu nghiên cứu.

2.5.3. Xử lý số liệu

Sử dụng tỷ suất chênh (OR), khoảng tin cậy (95%CI) trong nghiên cứu bệnh chứng, trắc nghiệm chính xác Fisher's, kiểm định χ^2 được sử dụng khi so sánh hai tỉ lệ. Sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến để phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ của tự kỷ. Các yếu tố nguy cơ được tìm thấy trong phân tích đơn biến tiếp tục đưa vào phân tích đa biến bằng cách từng bước tiếp cận để loại các yếu tố gây nhiễu, đồng thời xác định xem yếu tố nguy cơ nào trong nhóm góp phần tăng khả năng mắc tự kỷ. Tất cả phân tích được thực hiện trên phần mềm Stata 14 (Stata Corp LP, College Station, TX).

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức của trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên.

3. Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 60 trẻ tự kỷ (nhóm bệnh) và 120 trẻ nhóm chứng trong thời gian 12 tháng, chúng tôi thu được kết quả về một số yếu tố nguy cơ của rối loạn phổ tự kỷ ở trẻ từ 24 đến 60 tháng tuổi tại Tuyên Quang như trong Bảng 1.

Bảng 1. Phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ thuộc về mẹ đến tự kỷ ở con

Yếu tố từ mẹ	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		cOR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Mẹ mang thai từ 35 tuổi trở lên	11	61,1	7	38,9	3,62 (1,33 – 9,9)	0,012
Nghề nghiệp cán bộ	12	17,1	58	82,9	0,27 (0,13 – 0,55)	<0,001
Trình độ đại học, sau đại học	14	18,9	60	81,1	0,3 (0,15 – 0,61)	0,001
Sốt/cúm trong quý đầu mang thai	9	56,3	7	43,7	2,85 (1,01 – 8,07)	0,049
Đau bụng, dọa sảy khi mang thai	6	60,0	4	40,0	3,22 (0,87 – 11,89)	0,079
Mẹ dùng thuốc giảm đau, giảm co	7	58,3	5	41,7	3,04 (0,92 – 10,01)	0,068
Tiếp xúc thường xuyên với khói thuốc lá khi mang thai	12	50,0	12	50,0	2,25 (0,94 – 5,37)	0,068
Tiếp xúc thường xuyên với thuốc trừ sâu/hoá chất	8	61,5	5	31,1	3,54 (1,1 – 11,34)	0,033

Ghi chú: cOR: Crude Odds Ratio (Tỷ suất chênh thô).

Kết quả tại bảng 1 cho thấy, trẻ có mẹ mang thai khi ở độ tuổi từ 35 trở lên có nguy cơ bị tự kỷ cao gấp 3,62 lần so với nhóm còn lại (cOR = 3,62; 95%CI 1,33 – 9,9; p=0,012). Mẹ thường xuyên tiếp xúc với thuốc trừ sâu/hóa chất trong quá trình mang thai làm tăng nguy cơ bị tự kỷ ở trẻ (cOR = 3,54; 95%CI 1,1 – 11,34; p=0,033). Kết quả cũng cho thấy mẹ bị bệnh trong quá trình mang thai làm tăng nguy cơ tự kỷ ở trẻ như sốt/cúm trong quý đầu (cOR = 2,85; 95%CI 1,01 – 8,07; p=0,049).

Bảng 2. Phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ thuộc về cha đến tự kỷ ở con

Yếu tố	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		cOR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Tuổi của cha ≥ 35 tuổi khi mẹ có thai	14	34,2	27	65,8	1,05 (0,5 – 2,19)	0,9
Nghề nghiệp cán bộ	11	17,7	51	82,3	0,3 (0,14 – 0,64)	0,002
Trình độ đại học sau đại học	12	18,8	52	81,2	0,33 (0,16 – 0,68)	0,003
Uống nhiều rượu trước khi mẹ mang thai	10	83,3	2	16,7	11,8 (2,49 – 55,81)	0,002
Hút thuốc lá thường xuyên trước và trong khi mẹ mang thai	19	54,3	16	45,7	3,01 (1,41 – 6,42)	0,004
Tiếp xúc thường xuyên với thuốc trừ sâu/hoá chất ngay trước khi mẹ mang thai	9	62,3	5	35,7	4,06 (1,29 – 12,71)	0,016

Khi phân tích các yếu tố thuộc về cha, kết quả tại bảng 2 cho thấy, trẻ có cha là cán bộ nguy cơ tự kỷ thấp hơn khoảng 0,3 lần so với trẻ có cha làm nghề nghiệp khác (cOR = 0,3; 95%CI 0,14 – 0,64; p=0,002), tương tự như vậy trong trường hợp trẻ có cha có trình độ từ đại học trở lên

(cOR = 0,33; 95%CI 0,16 – 0,68, p=0,003). Ngược lại, cha uống nhiều rượu trước khi mẹ mang thai làm tăng nguy cơ tự kỷ ở trẻ gấp 11,8 lần (cOR = 11,8; 95%CI 2,49 – 55,81; p=0,002); cha hút thuốc lá cũng làm tăng nguy cơ tự kỷ ở trẻ gấp 3 lần (cOR = 3,01; 95%CI 1,41 – 6,42; p=0,004). Ngoài ra, trẻ có cha thường xuyên tiếp xúc với thuốc trừ sâu/hóa chất ngay trước khi mẹ mang thai có nguy cơ cao hơn 4 lần (cOR = 4,06; 95%CI 1,29 – 12,71, p=0,016).

Bảng 3. Phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ thuộc về trẻ

Yếu tố	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		cOR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Con thứ nhất	28	41,2	40	58,8	1,75 (0,93 – 3,29)	0,083
Tuổi thai khi đẻ ≤36 tuần	5	41,7	7	58,3	1,47 (0,45 – 4,83)	0,528
Đẻ có can thiệp	32	39,5	49	60,5	1,66 (0,89 – 3,09)	0,113
Cân nặng khi sinh <2500 gr	7	77,8	2	22,2	7,79 (1,57 – 38,77)	0,012
Ngạt khi sinh	1	50,0	1	50,0	2,02 (0,12 – 32,8)	0,622
Vàng da sơ sinh bệnh lý	9	81,8	2	18,2	10,41 (2,17 – 49,89)	0,003
Suy hô hấp sơ sinh	5	71,4	2	28,6	5,36 (1,01 – 28,51)	0,049
Không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu	18	46,2	21	53,8	2,02 (0,98 – 4,17)	0,057

Số liệu tại bảng 3 cho thấy yếu tố nguy cơ thuộc về trẻ bao gồm: trẻ sinh ra có cân nặng dưới 2500 gram có nguy cơ mắc tự kỷ cao gấp 7,8 lần (cOR = 7,79; 95%CI 1,57 – 38,77; p=0,012), trẻ bị vàng da sơ sinh bệnh lý có nguy cơ mắc tự kỷ cao gấp 10,41 lần (cOR = 10,41; 95%CI 2,17 – 49,89; p=0,003); trẻ bị suy hô hấp sơ sinh nguy cơ mắc tự kỷ cao gấp 5,36 lần (cOR = 5,36; 95%CI 1,01 – 28,51; p=0,049) so với nhóm còn lại.

Bảng 4. Phân tích hồi quy đa biến Logistic

Yếu tố trong mô hình (Biến số độc lập)	Cor (95% CI)	aOR (95% CI)	p
Các yếu tố thuộc về mẹ			
Mẹ mang thai từ 35 tuổi trở lên	3,62 (1,33 – 9,9)	3,19 (1,01 – 10,4)	0,048
Trình độ đại học, sau đại học	0,3 (0,15 – 0,61)	0,57 (0,147 – 2,18)	0,408
Sốt/cúm trong quý đầu mang thai	2,85 (1,01 – 8,07)	1,3 (0,36 – 4,71)	0,685
Tiếp xúc thường xuyên với thuốc trừ sâu/hóa chất	3,54 (1,1 – 11,34)	1,79 (0,43 – 7,48)	0,42
Nghề nghiệp cán bộ	0,27 (0,13 – 0,55)	0,8 (0,22 – 3,02)	0,752
Các yếu tố thuộc về bố			
Nghề nghiệp cán bộ	0,3 (0,14 – 0,64)	0,63 (0,15 – 2,66)	0,534
Trình độ đại học, sau đại học	0,33 (0,16 – 0,68)	1,24 (0,28 – 5,39)	0,775
Uống nhiều rượu trước khi mẹ mang thai	11,8 (2,49 – 55,81)	5,4 (0,91 – 32,27)	0,064
Hút thuốc lá thường xuyên trước và trong khi mẹ mang thai	3,01 (1,41 – 6,42)	1,7 (0,66 – 4,42)	0,273

Yếu tố trong mô hình (Biến số độc lập)	Cor (95% CI)	aOR (95% CI)	p
Các yếu tố thuộc về trẻ			
Cân nặng khi sinh <2500 gr	7,79 (1,57 – 38,77)	3,84 (0,58 – 25,53)	0,164
Vàng da sơ sinh bệnh lý	10,41 (2,17 – 49,89)	7,23 (1,17 – 44,79)	0,034
Suy hô hấp sơ sinh	5,36 (1,01 – 28,51)	2,8 (0,29 – 27,03)	0,373

Ghi chú: cOR: Crude Odds Ratio (Tỷ suất chênh thô), aOR: Adjusted Odds Ratio (Tỷ suất chênh hiệu chỉnh).

Các biến độc lập có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến. Qua bảng 4 chỉ ra rằng, hai yếu tố làm tăng nguy cơ tự kỷ ở trẻ bao gồm tuổi của mẹ khi mang thai và trẻ bị vàng da sơ sinh bệnh lý (sau khi hiệu chỉnh cho các yếu tố khác). Mẹ mang thai trẻ khi mẹ từ 35 tuổi trở lên có nguy cơ sinh con mắc tự kỷ cao gấp 3 lần so với nhóm còn lại (aOR = 3,19; 95%CI 1,01 – 10,4, p=0,048) và trẻ bị vàng da sơ sinh bệnh lý có nguy cơ mắc tự kỷ cao hơn 7 lần so với nhóm không bị vàng da sơ sinh bệnh lý (aOR = 7,23; 95%CI 11,7 – 44,79, p=0,034).

4. Bàn luận

4.1. Nhóm yếu tố liên quan từ mẹ và tự kỷ

Theo nghiên cứu của chúng tôi, những bà mẹ mang thai từ 35 tuổi trở lên khi sinh con có nguy cơ mắc tự kỷ cao gấp 3,62 lần so với các bà mẹ khác (95%CI: 1,33 – 9,9; p<0,05). Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác ở Việt Nam và thế giới. Theo tác giả Lê Thị Kim Dung và cộng sự (2021), những bà mẹ mang thai trong độ tuổi từ 35 tuổi trở lên thì nguy cơ có con mắc tự kỷ cao gấp 2,18 lần so với các bà mẹ khác (aOR = 2,24, (95%CI: 1,08-4,67)) [1]. Theo L. Kristen và cộng sự (2020), tuổi cao của cha mẹ là một yếu tố nguy cơ đối với chứng rối loạn phổ tự kỷ ở trẻ em [8]. Nguy cơ trẻ mắc tự kỷ khi mẹ mang thai ở tuổi cao không chỉ liên quan đến biến đổi nhiễm sắc thể trong trứng (tăng lên theo độ tuổi hoặc di truyền) mà còn liên quan đến tỉ lệ mắc bệnh mạn tính cao hơn; đồng thời môi trường tử cung ở những bà mẹ lớn tuổi ít thuận lợi nên dễ dẫn đến những biến chứng sản khoa hơn như sinh non, sinh ngạt và bệnh lý khác.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng, nguy cơ có con mắc tự kỷ ở những bà mẹ có tiền sử bị sốt/cúm trong quý đầu mang thai cao gấp 2,85 lần so với các bà mẹ không có tiền sử này (p<0,05). Theo Michelle Ng và cộng sự (2017) cho rằng có nhiều nhiễm trùng ở bà mẹ, trong đó có cúm được cho là liên quan đến tự kỷ, bởi tình trạng nhiễm trùng có thể kích hoạt viêm mãn tính ảnh hưởng đến sự phát triển và trưởng thành của vỏ não, được cho là có liên quan đến tự kỷ [4].

Chúng tôi cũng cho rằng, tự kỷ ở trẻ có thể do mẹ tiếp xúc với những yếu tố độc hại từ môi trường như thuốc trừ sâu, hóa chất, khói thuốc lá. Nguy cơ có con mắc tự kỷ ở những bà mẹ tiếp xúc thường xuyên với thuốc trừ sâu, hóa chất khi mang thai cao gấp 3,54 lần so với các bà mẹ không có tiền sử này (p<0,05). Tiếp xúc thường xuyên với khói thuốc lá trong quá trình mang thai cao gấp 2,25 lần. Theo Nguyễn Tấn Đức và cộng sự (2021), nguy cơ có con mắc tự kỷ ở những bà mẹ tiếp xúc thường xuyên với khói thuốc lá trong quá trình mang thai cao gấp 3,8 lần [2]. Nghiên cứu của Lê Thị Kim Dung (2021) cho thấy, nguy cơ có con mắc tự kỷ ở những bà mẹ tiếp xúc thường xuyên với thuốc trừ sâu - hóa chất khi mang thai cao gấp 2,92 lần, tiếp xúc thường xuyên với khói thuốc lá trong quá trình mang thai cao gấp 2,19 lần so với các bà mẹ không có tiền sử này [1]. Điều này có thể do trong quá trình mang thai, bà mẹ tiếp xúc với thuốc lá và các hóa chất độc hại, các tác nhân này tương tác với các yếu tố di truyền làm thay đổi sự phát triển và kết nối giữa các tế bào thần kinh và dẫn đến nguy cơ tự kỷ ở con, nhưng cũng có thể còn có các lý do khác nữa. Do đó cần có thêm những nghiên cứu sâu và rộng hơn để xác định các yếu tố nguy cơ này.

Trong mô hình hồi quy Logistic (Bảng 4) ở nghiên cứu của chúng tôi, sau khi xem xét các yếu tố nguy cơ của tự kỷ nhận thấy những trẻ tự kỷ có tiền sử mẹ mang thai từ 35 tuổi trở lên có liên quan đến tự kỷ ở con. Theo Bolte S. và cộng sự (2019) khi tổng hợp các nghiên cứu nhận thấy rằng, tuổi của cha mẹ cao khi sinh trẻ là một trong những nguyên nhân của tự kỷ. Nguy cơ tự kỷ

gắn với độ tuổi có thể do sự tiếp xúc lâu dài của cha mẹ với các yếu tố môi trường, hóa chất độc hại [7].

4.2. Nhóm yếu tố liên quan từ bố và tự kỷ

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nguy cơ trẻ mắc tự kỷ từ khi mang thai với những ông bố trên 35 tuổi cao gấp 1,05 lần so với những người bố khác. Lê Thị Kim Dung và cộng sự (2021) cho rằng, nguy cơ có con mắc tự kỷ của những người cha từ 40 tuổi trở lên khi bà mẹ có thai cao gấp 3,25 lần so với những người cha khác [1].

Nguy cơ trẻ mắc tự kỷ từ khi mang thai với những ông bố cao tuổi cũng như liên quan đến các bệnh lý thần kinh khác do tỉ lệ đột biến de novo tăng. Do tình trạng phân chia thường xuyên hơn tế bào trứng, tạo cơ hội cho các đột biến xảy ra nên với người cha lớn tuổi sẽ tích lũy nhiều đột biến tự phát, từ đó di truyền lại cho con cái của họ.

Chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa người cha hút thuốc lá và uống nhiều rượu ở ngay trước thời điểm mẹ mang thai và tự kỷ ở con. Nguy cơ có con mắc tự kỷ của những người cha hút thuốc lá cao gấp 3,01 lần và uống nhiều rượu ở ngay trước thời điểm mẹ mang thai cao gấp 11,8 lần so với những người cha không có tiền sử trên ($p < 0,05$). Có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng cả hút thuốc và sử dụng rượu trong thai kỳ đều có liên quan đến các rối loạn thần kinh, tâm thần và phát triển thần kinh, tự kỷ, tăng động giảm chú ý. Nghiên cứu của Lê Thị Kim Dung và cộng sự (2021) cho biết, nguy cơ có con mắc tự kỷ của những người bố hút thuốc lá cao gấp 2,03 lần và uống nhiều rượu ở ngay trước thời điểm mẹ mang thai cao gấp 2,03 lần so với những người bố không có tiền sử trên [1]. Bố tiếp xúc thường xuyên với thuốc trừ sâu, hóa chất khi mang thai cao gấp 4,06 lần so với cha không có tiền sử này. Người bố uống rượu trước khi sinh có thể tiềm ẩn những mối nguy hại đến sức khỏe nói chung và chất lượng tinh trùng của người cha nói riêng, dẫn đến tăng nguy cơ sinh con với nhiều các vấn đề sức khỏe khác nhau, trong đó có tự kỷ [1].

4.3. Nhóm yếu tố liên quan từ trẻ và tự kỷ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguy cơ mắc tự kỷ ở trẻ là con thứ nhất cao gấp 1,75 lần trẻ là con thứ 2 trở đi. Nguy cơ mắc tự kỷ ở trẻ sinh ngạt cao gấp 2,02 lần so với trẻ không có tiền sử trên. Trẻ có tiền sử vàng da sơ sinh bệnh lý có nguy cơ mắc tự kỷ cao gấp 10,41 lần so với trẻ không có tiền sử vàng da bệnh lý (95%CI: 2,17 - 49,89). Theo L. Emberti Gialloreti và cộng sự (2019) cũng ghi nhận ngạt khi sinh là yếu tố nguy cơ của tự kỷ [5]. Tác giả Cuiping Wu và cộng sự (2023) cho rằng, trẻ tự kỷ do tác động của bilirubin vào mạch thần kinh là tác nhân gây nhiễm độc thần kinh cấp tính và rối loạn phát triển thần kinh mãn tính [9]. Vàng da bệnh lý dẫn đến tình trạng tăng bilirubin máu có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc tự kỷ. Vàng da sơ sinh tuy thường gặp nhưng dễ bỏ qua và phát hiện muộn. Những trường hợp vàng da bệnh lý phát hiện muộn dễ dẫn đến biến chứng thần kinh, biến chứng này không chỉ xảy ra ở những trẻ non tháng, trẻ bệnh, mà còn gặp ở cả những trẻ đủ tháng khỏe mạnh trong những tuần đầu sau sinh. Vì vậy, theo dõi vàng da ở trẻ sơ sinh nhằm phát hiện sớm vàng da để can thiệp và điều trị kịp thời, tránh những biến chứng của vàng da là điều rất cần thiết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận nguy cơ mắc tự kỷ ở trẻ suy hô hấp sơ sinh cao gấp 5,36 lần; không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu cao gấp 2,02 lần; trẻ có can thiệp sản khoa gấp 1,66 lần so với trẻ không có tiền sử trên.

Trong mô hình hồi quy Logistic (Bảng 4) ở nghiên cứu của chúng tôi, sau khi xem xét các yếu tố nguy cơ của tự kỷ nhận thấy, trẻ có tiền sử vàng da sơ sinh bệnh lý có liên quan đến tự kỷ. Việc theo dõi vàng da ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ trong tuần đầu sau sinh là vô cùng quan trọng nhằm phát hiện sớm vàng da để điều trị kịp thời, tránh những biến chứng của vàng da. Đối với trẻ đã có tiền sử vàng da bệnh lý, cần được theo dõi định kỳ, đánh giá phát triển nhằm phát hiện sớm những bất thường để can thiệp và điều trị kịp thời.

5. Kết luận

Chúng tôi sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng trên 60 trẻ tự kỷ (nhóm bệnh) và 120 trẻ nhóm chứng cho kết quả về yếu tố nguy cơ đến tự kỷ xác định được qua nghiên cứu này là: mẹ mang thai từ 35 tuổi trở lên, OR hiệu chỉnh = 3,19 (95% CI 1,01–10,4), ($p=0,048$) và vàng da sơ sinh bệnh lý ở trẻ, OR hiệu chỉnh = 7,23 (95%CI 11,7–44,79), ($p=0,034$); từ đó có khuyến nghị cho các bà mẹ về độ tuổi hợp lý mang thai và sinh con cũng như có khuyến nghị quan trọng về vấn đề theo dõi sức khỏe của trẻ sơ sinh, đặc biệt là vấn đề vàng da sơ sinh bệnh lý.

6. Khuyến nghị

- Mẹ nên mang thai và sinh con đúng độ tuổi sinh đẻ để có con khỏe mạnh, gia đình hạnh phúc, góp phần nâng cao chất lượng dân số cho cộng đồng, cho xã hội. Mẹ nên hạn chế mang thai và sinh con khi tuổi mẹ từ 35 tuổi trở lên.

- Trẻ vàng da sơ sinh bệnh lý cần được quan tâm theo dõi phát triển và sàng lọc nhằm phát hiện sớm các rối loạn phát triển, trong đó có tự kỷ ở lứa tuổi 12 tháng, 18 tháng và 24 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] T. K. D. Le *et al.*, "Research on clinical characteristics and intervention results of children with autism spectrum disorder from 24 months to 72 months," Doctoral thesis of Medicine, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, 2021.
- [2] D. T. Nguyen *et al.*, "Study on "proportion of children with autism spectrum disorder and initial results of community-based rehabilitation interventions in Quang Ngai province," *Vietnam Medical Journal*, vol. 505, no. 1, pp. 80-84, 2021.
- [3] WHO, "Autism," March 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. [Accessed April 15, 2023].
- [4] M. J. G. d. Michelle Ng, "Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013," *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada, Practice*, vol. 37, no. 1, pp. 1-23, 2017.
- [5] L. E. Gialloreti, L. Mazzone, A. Benvenuto *et al.*, "Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations," *J Clin Med*, vol. 8, no. 2, pp.1-23, 2019.
- [6] L. Kristen, C. Lisa, D. Julie *et al.*, "The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorder," *Annual Review of Public Health*, vol. 38, pp. 81-102, 2017.
- [7] S. G. v. P. B. M. S. Bolte, "The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder," *Cell Mol Life Sci.*, vol. 76, no. 7, pp. 1275-1297, 2019.
- [8] K. Lyall *et al.*, "The Association Between Parental Age and Autism-Related Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism," *International Society for Autism Research*, vol. 13, no. 6, pp. 998–1010, 2020.
- [9] C. Wu *et al.*, "Effects of bilirubin on the development and electrical activity of neural circuits," *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 3389, no. 10, pp. 1-11, 2023.