

TẠP CHÍ PHỤ SẢN

TẬP 13 (01), 05 - 2015

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY



ẤN BẢN CHÍNH THỨC CỦA HỘI PHỤ SẢN KHOA & SDCKH VIỆT NAM

Official publication of Vietnam Gynecology-Obstetrics and Family Planning Association



Ngừa thai hiệu quả



Khi sẵn sàng để có bé yêu,
chỉ cần ngưng thuốc,
khả năng có thai của bạn sẽ trở lại

1. TÊN THUỐC: MERCILON®/viên nén. **2. HÀM LƯỢNG:** 0.15 mg Desogestrel và 0.02 mg Ethinylestradiol/viên. **3. CHỈ ĐỊNH:** tránh thai. **4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** Mỗi vỉ Mercilon chứa 21 viên. Uống mỗi ngày một viên cùng 1 giờ với 1 ít nước theo thứ tự được chỉ trên vỉ thuốc trong 21 ngày liên tiếp, nghỉ uống thuốc 7 ngày rồi bắt đầu dùng vỉ kế tiếp vào ngày thứ 8 dù trong giai đoạn hành kinh. Kinh nguyệt sẽ xuất hiện trong 7 ngày nghỉ thuốc. Khi chưa dùng biện pháp tránh thai hormone nào trong tháng trước: Bắt đầu uống thuốc vào ngày có kinh đầu tiên. Đối từ một biện pháp nội tiết phối hợp khác: bắt đầu dùng Mercilon vào ngày tiếp theo của viên thuốc cuối cùng có hoạt chất của vỉ thuốc tránh thai hiện dùng (không có giai đoạn tạm nghỉ không dùng thuốc). Đối từ vòng đặt âm đạo hoặc que cấy dưới da/ thuốc tiêm: bắt đầu dùng Mercilon vào ngày tháo vòng hoặc miếng dán/ que cấy hoặc ngày tới hạn tiêm. Đối từ viên thuốc tránh thai đơn chất: bắt đầu vào ngày ngưng dùng thuốc bất kỳ của vỉ thuốc đơn chất. **5. XỬ TRÍ KHI QUÊN THUỐC:** Nếu bạn lỡ quên uống 1 viên và nhớ ra trong vòng 12 giờ, uống bù ngay viên thuốc quên và tiếp tục uống những viên còn lại như bình thường. Nếu quá 12 giờ vào tuần thứ 1 và thứ 2, vẫn uống như trên và sử dụng thêm một biện pháp tránh thai che chắn (bao cao su) trong 7 ngày kế tiếp. Nếu quá 12 giờ vào tuần thứ 3: vẫn uống như trên và bắt đầu uống sang vỉ kế tiếp ngay khi dùng hết vỉ đang uống, hoặc có thể ngưng vỉ đang uống và bắt đầu vỉ mới sau 7 ngày nghỉ. Nếu quên từ 2 viên liên tiếp trở lên, hãy hỏi ý kiến bác sĩ. **6. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** Thường gặp (>1/100): trên hệ tiêu hóa (trạng thái trầm cảm, thay đổi tâm trạng), hệ thần kinh (đau đầu), hệ tiêu hóa (buồn nôn, đau bụng), xét nghiệm (tăng cân). Không thường gặp (>1/1000 và <1/100): chuyển hóa (giữ nước), hệ tâm thần (giảm ham muốn tình dục), hệ thần kinh (đau nửa đầu), tiểu hoa (nôn, tiểu chảy), da (phát ban, mề đay). Hiếm gặp (<1/1000): hệ miễn dịch (quả mẫn), tâm thần (tăng ham muốn tình dục), mắt (không dùng nap kính áp tròng), da (ban đỏ nổi cục, ban đỏ đa hình), xét nghiệm (giảm cân). **7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Bệnh lý hoặc tiền sử có huyết khối tĩnh mạch (như huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi) động mạch (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đau thắt ngực). Đã biết có bất thường về chất huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch, như dễ kháng protein C hoạt hóa, thiếu chất antithrombin-III, thiếu protein C, thiếu protein S, tăng homocystein máu, và kháng thể kháng phospholipid. Tiền sử đau nửa đầu với các triệu chứng thần kinh đáng kể. Tiểu đường có tổn thương mạch máu. Có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh/ động mạch (tuổi cao, hút thuốc lá, tiền sử gia đình, béo phì, bất động lâu ngày, rối loạn lipoprotein, tăng huyết áp, đau nửa đầu, bệnh van tim, rung nhĩ). Viêm tụy hoặc tiền sử có liên quan đến tăng triglycerin máu nặng. Đang có hoặc tiền sử có bệnh gan nặng, u gan (lành tính hoặc ác tính). Đã biết hoặc nghi ngờ có u ác tính chịu ảnh hưởng của steroid sinh dục (như các cơ quan sinh dục hoặc vú). Xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân. Đã biết hoặc nghi ngờ có thai. Quá mẫn với các thành phần của thuốc. **8. CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** Không được dùng. **9. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** **1. Rối loạn tuần hoàn:** Tăng nguy cơ bệnh huyết khối và thuyên tắc huyết khối động/ tĩnh mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, những biến cố này hiếm xảy ra. Rất hiếm khi những người sử dụng CQC báo cáo huyết khối tĩnh mạch xuất hiện ở các mạch máu khác như động/ tĩnh mạch gan, mạc treo, thận, não, võng mạc. Triệu chứng của các biến cố huyết khối/ tắc mạch do huyết khối tĩnh/ động mạch, tại biến mạch máu não bao gồm: đau và/hoặc sưng một chân, đau dữ dội đột ngột ở ngực, kèm hoặc không kèm đau lan ra tay trái, khó thở đột ngột, ho khởi phát đột ngột, đau đầu nhiều, khác thường và kéo dài, đột ngột mất hoàn toàn hoặc một phần thị lực, nhìn đôi, nói liú loát hoặc không nói được, chóng mặt, ngất có hoặc không có cơ giât cục bộ, yếu cơ hoặc mất một phần cảm giác ở đột ngột ở một bên hoặc một phần cơ thể, rối loạn vận động, bụng cấp. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tăng lên với: tuổi cao, tiền sử gia đình bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, béo phì, bất động lâu ngày, phẫu thuật lớn, phẫu thuật ở chân, chấn thương lớn, chứng huyết khối tĩnh mạch nông và chứng giãn tĩnh mạch. Nguy cơ biến chứng do huyết khối động mạch tăng lên với: tuổi cao, hút thuốc lá, rối loạn lipoprotein máu, béo phì, tăng huyết áp, đau nửa đầu, bệnh van tim, rung nhĩ, tiền sử gia đình bị huyết khối tĩnh mạch. Thận trọng dùng cho bệnh nhân bị: tiểu đường, lupus ban đỏ toàn thân, hội chứng tăng urê máu do tán huyết, viêm đại tràng mạn tính, tăng tần suất hoặc độ nặng của chứng đau nửa đầu khi dùng CQC. **2. Khối u:** Một phân tích gộp gồm 54 nghiên cứu dịch tễ học báo cáo rằng nguy cơ tương đối được chuẩn đoán ung thư vú có tăng nhẹ (RR=1.24) trên phụ nữ đang dùng CQC. Một số hiếm trường hợp u gan lành tính, hiếm hơn nữa là u gan ác tính, đã được báo cáo trên người dùng CQC. Trong trường hợp cá biệt, những khối u này dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng gây nguy hiểm tính mạng. Cần xét đến u gan trong chẩn đoán phân biệt đau nhiều ở bụng trên, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng xảy ra trên phụ nữ đang dùng CQC. **3. Các tình trạng khác:** Phụ nữ bị tăng triglycerid - máu, hoặc có tiền sử gia đình có thể tăng nguy cơ viêm tụy khi dùng CQC. Huyết áp có thể tăng nhẹ trên nhiều phụ nữ dùng CQC. Rối loạn chức năng gan cấp hoặc mạn tính cần ngưng dùng CQC cho đến khi các xét nghiệm chức năng gan trở lại bình thường. Tái phát vàng da ở mắt xảy ra lần đầu trong khi có thai hoặc có sử dụng steroid sinh dục trước đây phải ngưng dùng CQC. Phụ nữ bị tiểu đường cần theo dõi cẩn thận khi dùng CQC. Bệnh Crohn và viêm loét đại tràng có liên quan đến dùng CQC. Phụ nữ có xu hướng bị nám da nên tránh phơi nhiễm ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím khi dùng CQC. Bệnh nhân không dung nạp galactose nên cân nhắc lượng lactose trong thuốc. **HÀNG SẢN XUẤT:** Organon (Ireland) LTD, Drynam Road, Swords, Co.Dublin, Ireland. **ĐĂNG KÍ BƠI:** Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd. HDSĐ số: RA 0111 OS S7 (Ref. 6.0). *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

Số Giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo thuốc của Cục Quản Lý Dược: 0067/15/QLD-TT, ngày 06 tháng 04 năm 2015.
Ngày tháng năm in tài liệu: 21/04/2015



L.VN.04.2015.0057

MERO215

ISSN 1859-3844

TẠP CHÍ PHỤ SẢN

TẬP 13 (01), 05 - 2015

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY



ẤN BẢN CHÍNH THỨC CỦA HỘI PHỤ SẢN KHOA & SĐCKH VIỆT NAM
Official publication of Vietnam Gynecology-Obstetrics and Family Planning Association

TỔNG BIÊN TẬP

GS. TS. Cao Ngọc Thành

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

GS. TS. Vương Tiến Hòa

(Phụ trách miền bắc)

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

(Phụ trách miền nam)

HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP

GS. TS. Nguyễn Đức Vy - GS. TS. Trần Thị Phương Mai -
GS. TS. Nguyễn Viết Tiến - PGS. TS. Nguyễn Đức Hình
- GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phương - GS. TS. Trần Thị Lợi
- PGS. TS. Vũ Bá Quyết - PGS. TS. Vũ Thị Nhung -
PGS. TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy - ThS. BS. Nguyễn Văn
Trương - BSCKII. Trịnh Hữu Thọ - TS. BS. Trương Quang
Vinh - TS. BS. Trần Đình Vinh - TS. BS. Lê Minh Toàn -
ThS. BS. Lê Quang Thanh

TÒA SOẠN

PGS. TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy

(Tổng Thư Ký)

BAN THƯ KÝ

PGS. TS. BS. Lê Minh Tâm - TS. BS. Châu Khắc Tú
- TS. BS. Phạm Chí Kổng - TS. BS. Đỗ Quan Hà -
ThS. BS. Trần Mạnh Linh

ĐỊA CHỈ TÒA SOẠN

Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y Dược Huế
6 Ngô Quyền, Tp. Huế, Thừa Thiên Huế
ĐT: 054. 3822 873 - Fax: 054. 3826 269
Email: obgynhue@gmail.com

MỸ THUẬT

Hạnh Việt Media

TIẾP NHẬN THÔNG TIN QUẢNG CÁO

Công ty TNHH TMDV QC Hạnh Việt
35/23C Trần Đình Xu, P. Cầu Kho, Q.1
ĐT: 08.6682 6550 - HOTLINE: 0909 801 407
Mail: hanhvietmedia@gmail.com

TẠP CHÍ PHỤ SẢN là tạp chí chính thức của
Hội Phụ sản khoa và Sinh sinh có kế hoạch Việt nam
(VINAGOFPA), được xuất bản hàng quý từ năm 2001

Giấy phép xuất bản số: 1933/GP - BTTTT do Bộ Thông
tin và Truyền thông cấp ngày 21 tháng 11 năm 2011
In tại công ty Lê Quang Lộc

TẠP CHÍ PHỤ SẢN là tạp chí chính thức
của Hội Phụ Sản khoa và Sinh sinh có kế
hoạch Việt Nam, nhận đăng các bài tổng
quan, công trình nghiên cứu, trường
hợp lâm sàng và thư gửi Ban biên tập
trong các lĩnh vực Sản Phụ khoa, Kế hoạch hóa gia
đình và Nhi Sơ sinh. Bài đã gửi đăng trên TẠP CHÍ
PHỤ SẢN không đồng thời gửi đăng trên các tạp
chí khác. Không chấp nhận các bài đã đăng trên
các tạp chí khác.

Bản thảo cần được soạn thảo bằng chương
trình Microsoft Word, font chữ Unicode.

Bản thảo có độ dài quá qui định sẽ không được
chấp nhận. Không tính phần bảng, sơ đồ và tài liệu
tham khảo, bài tổng quan không quá 3.500 từ, bài
nghiên cứu không quá 3.000 từ, trường hợp lâm
sàng không quá 1.000 từ. Cho phép thêm mỗi
bảng hoặc sơ đồ 250 từ.

Bản thảo phải có phần Trang bìa bao gồm: (1)
tựa đầy đủ của bài báo, tiếng Việt và tiếng Anh, (2)
tên, học hàm, học vị, cơ quan đang công tác của
tất cả các tác giả, (3) tên, địa chỉ, số điện thoại, địa
chỉ email của tác giả chịu trách nhiệm liên hệ về
bản thảo, (4) danh sách các từ khóa viết theo định
dạng từ Medical Subject Headings (MeSH) theo hệ
thống Index Medicus, (5) phần tóm tắt, tiếng Việt
và tiếng Anh.

Phần Nội dung của bài nghiên cứu phải bao
gồm Đặt vấn đề (có các mục tiêu nghiên cứu), Đối
tượng và Phương pháp nghiên cứu, Kết quả, Bàn
luận, Kết luận, Tài liệu tham khảo, Phụ lục (nếu có).

Các Bảng chỉ chứa các thông tin chưa được nêu
trong nội dung bài viết, không được trùng lặp.
Không cho phép trình bày quá 5 bảng đối với bài
tổng quan hoặc bài nghiên cứu.

THỂ LỆ ĐĂNG BÀI

Các ký hiệu, đường kẻ trong sơ đồ, đồ thị phải
đủ lớn để vẫn có thể đọc được khi cần thu nhỏ
trong in ấn. Hình ảnh phải được lưu ở định dạng
JPEG trong 1 file riêng biệt, dung lượng không quá
2Mb, có kèm chú thích. Tất cả bảng, sơ đồ, hình
minh họa phải đặt trong những trang riêng biệt
cuối bản thảo.

Tác giả chỉ nên trích dẫn các tài liệu thật cần
thiết, và cần thẩm tra lại các tài liệu tham khảo
trong bản thảo. Tài liệu tham khảo được trình bày
theo Chuẩn Vancouver, đặt cuối bản thảo, được
đánh số liên tục theo trình tự trích dẫn trong bản
thảo, không phân biệt loại ngôn ngữ. Cụ thể, với
bài báo nghiên cứu, phải có: Tên của tất cả tác giả;
tên bài báo; tên tạp chí được viết tắt theo ước như
trong Medline; năm xuất bản; tập số; trang đầu và
trang cuối của bài báo. Đối với tài liệu tham khảo
là sách; tên tác giả, tựa sách, nơi xuất bản, nhà xuất
bản, năm. Ví dụ (1,2) là của bài báo nghiên cứu,
(3,4) là của sách và một chương trong sách, và (5)
là của trang web.

1. Halpem SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ
transplantation in HIV-infected patients. N
Engl J Med. 2002 Jul 25; 347(4):284-7.

2. Diabetes Prevention Program Research
Group. Hypertension, insulin, and proinsulin
in participants with impaired glucose
tolerance. Hypertension. 2002; 40(5):679-86.

3. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS,
Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St.
Louis: Mosby; 2002.

4. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM.
Chromosome alterations in human solid
tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors.

The genetic basis of human cancer. New York:
McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

5. Cancer-Pain.org [homepage on the
Internet]. New York: Association of Cancer
Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated
2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available
from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Các bài gửi đăng sẽ được Hội đồng biên tập
duyet và Tổng biên tập sẽ quyết định chọn đăng.
Bản thảo của bài không được chọn sẽ không được
gửi trả lại. Các tác giả chịu trách nhiệm về các quan
điểm khoa học trong bài viết của mình.

Các tác giả có thể liên hệ trực tiếp với tòa soạn
để nhận được hướng dẫn chi tiết hơn về thể lệ gửi
và đăng bài.

Các tác giả được khuyến khích gửi bài qua
email theo địa chỉ của tòa soạn hoặc in trên giấy
khổ A4, cùng với file gửi về:

Tòa soạn Tạp chí Phụ Sản:

GS.TS. Cao Ngọc Thành

Tổng Biên tập

PGS. TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy

Tổng Thư ký Tòa soạn

Bộ môn Phụ Sản

Trường Đại học Y Dược Huế

6 Ngô Quyền - Tp. Huế

ĐT: 054. 3832 643 - Fax: 054. 3826 269

Email: obgynhue@gmail.com

MỤC LỤC

TỔNG QUAN

06 - 10 ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP ANDROGEN CHO CÁC TRƯỜNG HỢP ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Trần Phương Linh, Hồ Mạnh Tường

11 - 14 HỘI CHỨNG FRAGILE X

Nguyễn Bảo Trâm, Nguyễn Thị Minh Vân

15 - 17 BẮM SINH THIẾT CỐ TỬ CUNG DỰA VÀO Y HỌC CHỨNG CỨ

Bùi Quang Trung

SẢN KHOA VÀ SƠ SINH

18 - 25 VAI TRÒ CỦA TỶ SỐ sFlt-1/PLGF TRONG DỰ BÁO VÀ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Viết Nhân, Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thi, Võ Văn Đức, Trương Quang Vinh, Trần Mạnh Linh, Nguyễn Vũ Quốc Huy

26 - 33 KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ PAPP-A VÀ SINH HÓA MÁU MẸ TẠI

THỜI ĐIỂM 11 TUẦN ĐẾN 13 TUẦN 6 NGÀY TUỔI THAI VÀ GIÁ TRỊ DỰ BÁO TIỀN SẢN GIẬT

Cao Ngọc Thành, Võ Văn Đức, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trương Quang Vinh, Nguyễn Viết Nhân, Hà Thị Minh Thi, Nguyễn Trần Thảo Nguyên, Trần Mạnh Linh

34 - 38 NHẬN XÉT THÁI ĐỘ XỬ TRÍ SẢN KHOA Ở THAI PHỤ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Vũ Mai Phương, Lê Thị Thanh Tâm, Đặng Thị Minh Nguyệt

39 - 42 NHẬN XÉT VỀ CÁC CHỈ ĐỊNH MỔ LẤY THAI ĐỐI VỚI SẢN PHỤ CON SO TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG NĂM 2014

Nguyễn Thị Lan Hương, Đỗ Thị Hằng Nga, Nguyễn Thanh Phong

43 - 46 ĐÁNH GIÁ KIẾN THỨC, THỰC HÀNH XỬ TRÍ TÍCH CỰC GIAI ĐOẠN 3 CHUYỂN DẠ CỦA HỘ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI DƯƠNG NĂM 2014

Trần Thị Bích Thảo, Nguyễn Xuân Huy, Đỗ Quan Hà

47 - 49 NHẬN XÉT TÌNH TRẠNG ĐỂ NON TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2013

Vũ Văn Tâm

50 - 53 ẢNH HƯỞNG CỦA VẾT MỔ ĐỂ CỬ ĐẾN BIẾN CHỨNG RAU TIỀN ĐẠO

Vũ Văn Tâm, Nguyễn Quốc Trường

PHỤ KHOA - NỘI TIẾT - VÔ SINH

54 - 58 NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ NUÔI CẤY PHÔI NANG TRONG THỤ TINH ỨNG NGHIỆM

Lê Minh Tâm, Nguyễn Thị Thái Thanh, Cao Ngọc Thành

60 - 63 NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG TÌNH DỤC CỦA NAM GIỚI Ở CÁC CẤP VỢ CHỒNG VÔ SINH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

Lê Minh Tâm, Nguyễn Văn Tuấn, Cao Ngọc Thành

64 - 69 KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Lâm Đức Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

70 - 72 THAI LẠC CHỖ Ở VẾT MỔ CỬ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Trương Quang Vinh, Hoàng Thanh Tuấn

74 - 76 NHẬN MỘT TRƯỜNG HỢP GIẢM TIỂU CẦU THAI NGHÉN CÓ GIẢM TIỂU CẦU Ở SƠ SINH

Đào Thị Thanh Hương

ĐIỂM BÁO

77 - 79 GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN

ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP ANDROGEN CHO CÁC TRƯỜNG HỢP ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Trần Phương Linh⁽¹⁾, Hồ Mạnh Tuơng⁽²⁾
(1) Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh, (2) Đại học Quốc gia TP.HCM

Tóm tắt
Đáp ứng buồng trứng kém là một vấn đề lớn trong hỗ trợ sinh sản. Nguyên nhân chính của tình trạng này là giảm dự trữ buồng trứng do tuổi. Ngoài ra, đáp ứng kém còn có thể do bệnh của buồng trứng hay các bệnh lý toàn thân khác như: sau xạ trị, hóa trị ung thư phụ khoa, bệnh miễn dịch, di truyền... Khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm những phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém thường giảm cơ hội thành công vì có ít noãn và ít phôi.
Ngày nay những trường hợp đáp ứng buồng trứng kém ngày càng trở nên phổ biến. Rất nhiều phương pháp điều trị đã được thử nghiệm nhằm cải thiện đáp ứng buồng trứng. Mặc dù không có phương pháp nào được chứng minh có hiệu quả rõ rệt, nhưng liệu pháp bổ sung testosterone qua da cho thấy có thể có cải thiện kết cục có thai trên những bệnh nhân này.

1. Mở đầu
Từ lúc còn trong bào thai, tổng số các noãn bào đã được xác định do di truyền và sau đó bắt đầu giảm dần theo tuổi. Lúc sanh ra người phụ nữ có khoảng 1-2 triệu noãn bào, sau đó còn 300.000 noãn ở độ tuổi dậy thì, khoảng 25.000 noãn ở tuổi 40 và chỉ còn dưới 1000 noãn vào thời kỳ mãn kinh. Người ta dùng khái niệm dự trữ buồng trứng để thể hiện số nang noãn còn lại ở hai buồng trứng. Như vậy người phụ nữ càng lớn tuổi thì dự trữ buồng trứng càng giảm dần.
Trong một số trường hợp buồng trứng có thể bị suy sớm dù người phụ nữ vẫn còn trẻ tuổi như do phẫu thuật trên buồng trứng, hóa trị hay xạ trị buồng trứng. Phẫu thuật trên buồng trứng có thể làm tổn thương lớp vỏ buồng trứng và giảm đáng kể số nang noãn trên buồng trứng. Khi bệnh nhân ung thư phải điều trị xạ trị có hơn 95% sẽ bị suy buồng trứng do tổn thương của tia xạ. Tương tự thuốc dùng để hóa trị sẽ làm ngăn quá trình phát triển, tăng sinh hay có thể gây đột biến trên tế bào

Abstract
ANDROGEN SUPPLEMENTATION FOR POOR OVARIAN RESPONDERS
Poor ovarian response nowadays is an important issue in assisted reproduction. Age related low ovarian reserve is the main cause. In addition, poor ovarian response might be due to ovarian diseases and other causes, such as radiotherapy, chemotherapy for some gynecological cancers, immune diseases or genetic diseases. Poor ovarian responders often have lower successful rate even with in vitro fertilization because only few oocytes are picked up and few embryos are transferred. Poor ovarian responders become even more popular, recently. Several treatment strategies have been introduced for the purpose of enhancing the ovarian response. Although no treatment is proven effectively, transdermal testosterone supplementation has been shown a promising role to improve the pregnancy outcome in these patients.

sinh dục (1). Ngoài ra một số bệnh lý tự miễn và di truyền cũng có thể nguyên nhân làm giảm dự trữ buồng trứng (2), (3).
Khái niệm đáp ứng buồng trứng bắt đầu xuất hiện khi các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ra đời. Trong những chu kỳ kinh nguyệt bình thường, vào đầu chu kỳ có một số nang noãn phát triển đến giai đoạn nang có hốc. Sau đó, chỉ có một nang noãn phát triển vượt trội và khi có sự rụng trứng xảy ra nang sẽ vỡ để phóng ra một noãn trưởng thành. Mục tiêu của việc kích thích buồng trứng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản là để vượt qua sự chọn lọc nang vượt trội và tạo điều kiện cho nhiều nang noãn hơn phát triển. Nhờ sử dụng thuốc kích thích buồng trứng là hormon gonadotropin làm tăng số lượng noãn nên sẽ tạo được nhiều phôi và cơ hội có thai cũng cao hơn. Ban đầu người ta dựa vào số nang noãn quan sát trên siêu âm khi bệnh nhân đang được kích thích buồng trứng để đánh giá đáp ứng buồng trứng. Tuy nhiên do hình ảnh quán sát trên siêu âm mang tính chủ quan nên người ta

chọn số noãn chọc hút được làm tiêu chuẩn. Bệnh nhân được gọi là đáp ứng buồng trứng kém nếu đã được kích thích buồng trứng và chọc hút ra từ dưới 3 đến dưới 6 noãn, tùy tác giả (4).
Gần đây, hiệp hội sinh sản và phôi thai học người Châu Âu (ESHRE) đưa ra đồng thuận về đáp ứng buồng trứng kém còn gọi là đồng thuận Bologna(4).
Cần hai trong ba tiêu chuẩn sau thì gọi là đáp ứng buồng trứng kém:
1. Tuổi ≥ 40 hay có các yếu tố nguy cơ làm giảm dự trữ buồng trứng.
2. Đã điều trị một chu kỳ bằng phác đồ kinh điển với số noãn thu được ≤ 3 noãn
3. Test dự trữ buồng trứng bất thường AFC < 5-7 hay AMH < 0,5-1,1 ng/ml
Ngoài ra, hai chu kỳ kích thích buồng trứng không đáp ứng với liều tối đa có thể xem là đáp ứng buồng trứng kém.
Vì có mối liên quan giữa dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng nên đồng thuận này giúp tiên lượng bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém dù họ chưa được kích thích buồng trứng trước đây. Số này bao gồm những bệnh nhân lớn tuổi ≥ 40 tuổi và các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm nội tiết dự báo giảm dự trữ buồng trứng.
Khi bệnh nhân đã giảm dự trữ buồng trứng thì việc kích thích buồng trứng để làm thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) gặp rất nhiều khó khăn do đáp ứng kém. Bệnh nhân thường phải dùng liều thuốc tối đa, kích thích buồng trứng kéo dài nhiều ngày hơn, số nang noãn phát triển ít, chọc hút được ít trứng, tạo ít phôi dẫn đến tỉ lệ thành công giảm (5). Tỉ lệ đáp ứng kém khi kích thích buồng trứng chiếm khoảng 9-24 % các phụ nữ điều trị TTTON (6).
Có nhiều phương án điều trị kết hợp đã được nghiên cứu để cải thiện tình trạng đáp ứng kém của buồng trứng từ việc sử dụng thuốc để tăng đáp ứng buồng trứng với kích thích bằng hormone ngoại sinh, tối ưu hóa điều kiện nội tiết cho chu kỳ điều trị.

2. Các phương pháp điều trị kết hợp cho phụ nữ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng
Dùng liều cao Gonadotropin
Có một số quan niệm rằng sử dụng liều gonadotropin cao sẽ giúp vượt qua ngưỡng FSH của buồng trứng đáp ứng kém. Người ta cho rằng với liều cao hơn có thể thu được nhiều noãn hơn tạo ra nhiều phôi hơn đồng thời làm tăng tỉ lệ có

thai cũng như tỉ lệ sinh con sống. Nhưng một số nghiên cứu cho thấy những mong đợi trên có thể không đạt được dù tăng cao liều FSH.
Theo tổng quan của Christoph Dorn năm 2005, ông phân tích 23 nghiên cứu trước đó và đi đến kết luận rằng việc tăng liều FSH không giúp tăng tỉ lệ có thai hay tỉ lệ làm tổ (7). Một nghiên cứu tổng hợp sau đó của Siristatidis năm 2007 khảo sát 29 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng dùng liều FSH lên đến 300 -450 IU/ ngày. Kết quả của nghiên cứu là liều cao FSH hầu như không mang lại hiệu quả lâm sàng thực sự(8).
Có nghiên cứu về tăng liều FSH trong phác đồ microdose flare. Nghiên cứu đầu được công bố 2010 của Murat Berkkanoglu và cộng sự 119 phụ nữ được phân chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm A, B, C sử dụng liều FSH lần lượt là 300, 450, 600 IU. Tỉ lệ thai lâm sàng tương ứng là 13.1%, 15.3%, và 16.1% không khác biệt có ý nghĩa. Kết luận của nghiên cứu là dùng liều trên 300 đơn vị không cần thiết mà còn làm tăng chi phí điều trị (9).
Bổ sung LH
Sự phát triển của nang noãn cần hoạt động của LH để tổng hợp androstenedione là tiền chất của estrogen. LH thấp sẽ gây thiếu hụt estrogen làm nang noãn và nội mạc tử cung không phát triển được cũng như bất thường chức năng của hoàng thể. Vì vậy để các nang noãn đủ nội tiết để phát triển cần phải có nồng độ LH vượt ngưỡng. Những nghiên cứu về giá trị của LH trong kích thích buồng trứng vẫn còn nhiều tranh cãi.
Trong bài tổng quan của các tác giả Linli Hu năm 2014 (10) và Wei Fan năm 2013 (11) về hiệu quả của việc bổ sung LH trong chu kỳ kích thích buồng trứng, kết quả cho thấy số noãn chọc hút và số phôi không có sự khác biệt so với nhóm chỉ sử dụng rFSH.
Ngược lại trong phân tích của Lehert và cộng sự 2014 thì việc bổ sung rLH giúp tăng tỉ lệ thai lâm sàng 9% ở nhóm đáp ứng bình thường và 30% ở nhóm đáp ứng kém. Phân tích của Lehert có giới hạn là sử dụng tất cả các nghiên cứu đã có nên dễ gặp phải sai số nhất là khi tiêu chuẩn chọn đối tượng đáp ứng buồng trứng kém không đồng nhất giữa các nghiên cứu(12).
Bổ sung estrogen
Từ giả thuyết rằng ở người mãn kinh hay giảm dự trữ buồng trứng có nồng độ FSH đầu chu kỳ tăng cao nên việc sử dụng estrogen ở chu kỳ trước góp phần ức chế FSH từ pha hoàng thể muộn làm

chậm sự chiều mộ nang noãn sớm. Qua đó, việc bổ sung estrogen có thể giúp tạo sự đồng bộ của các nang noãn, tránh sự chọn lọc quá sớm.

Phân tích gộp của Reynolds và cộng sự năm 2013, bao gồm 8 nghiên cứu. Kết quả của phân tích cho thấy dùng estrogen giúp giảm tỉ lệ hủy chu kỳ, nhưng không làm tăng số lượng noãn chọc hút được cũng như không làm tăng cơ hội có thai của bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém(13).

Phân tích gộp thứ hai của Chang và Wu năm 2013 gồm 7 nghiên cứu. Kết quả phân tích gộp không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ thai lâm sàng nhưng có sự khác biệt về số lượng noãn trưởng thành và giảm tỉ lệ hủy chu kỳ(14).

Bổ sung hormone tăng trưởng

Hormon tăng trưởng (GH) đã được sử dụng trong điều trị hiếm muộn từ những năm 1990. Cho đến nay vẫn còn rất nhiều tranh cãi xung quanh lợi ích của việc sử dụng hormone này. Một số giả thuyết và dữ liệu cho thấy vai trò quan trọng của các yếu tố tăng trưởng như IGF-I, IGF-II đối với sự phát triển của nang noãn. Đặc biệt IGF-I một chất phụ thuộc vào GH và góp phần tăng đáp ứng của FSH đối với nang noãn. Receptor của GH có trên noãn của người và tham gia sự phát triển phôi tiền làm tổ.

Trong bài tổng quan của Venetis và cộng sự năm 2010 về các cách điều trị đáp ứng buồng trứng có đề cập phương án bổ sung hormone tăng trưởng. Ông đưa phân tích gộp 6 nghiên cứu RCT trước đó. Kết quả làm tăng tỉ lệ sinh con sống 17 % với độ tin cậy 95% CI: 5%-30%, và tăng tỉ lệ thai lâm sàng 16 % với độ tin cậy 95 % CI: 4%-28%. Mặc dù vậy không có sự khác biệt về số lượng noãn chọc hút (15).

Năm 2011, Ziegler (35) đăng bài tổng quan về hiệu quả của hormone tăng trưởng đối với những phụ nữ có đáp ứng kém. Mặc dù bổ sung GH không giúp cải thiện đáp ứng buồng trứng với kích thích và số lượng noãn chọc hút, nhưng nó giúp cải thiện tỉ lệ có thai và sinh con sống vì vậy có thể nói GH góp phần cải thiện chất lượng noãn(16).

GH cho thấy có thể có hiệu quả cải thiện kết quả điều trị, tuy nhiên, giá thành đắt là một trở ngại cho việc áp dụng rộng rãi cho các đối tượng.

Bổ sung androgen

Việc sử dụng phương pháp bổ sung androgen được đề cập đến lần đầu tiên qua nghiên cứu của Casson và cộng sự năm 2000. Tác giả cho bệnh nhân sử dụng 80 mg DHEA một ngày trong hai

tháng trước khi bắt đầu kích thích buồng trứng. Kết quả buồng trứng tăng nhạy cảm với FSH, nồng độ đỉnh của estradiol và số noãn trưởng thành chọc hút được cũng tăng lên (17).

Sau đó trong nghiên cứu của Balasch năm 2006 đề cập đến việc sử dụng miếng dán bổ sung testosterone. Miếng dán sẽ tiết ra khoảng 2,5 mg testosterone mỗi ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 2 tới 3 chu kỳ kích thích buồng trứng sau đó thì nồng độ đỉnh estradiol và số noãn chọc hút được tăng lên, ngay cả số nang noãn có hốc đầu chu kỳ cũng cải thiện (18).

Tác giả Massin năm 2006 sử dụng phương pháp bổ sung testosterone ở dạng gel thoa trên da 10 mg hằng ngày trong 15 ngày trước khi kích thích buồng trứng (19). Kim và cộng sự năm 2010 cũng dùng phương pháp tương tự thoa 12,5 mg testosterone ở dạng gel trong 21 ngày trước khi bệnh nhân bắt đầu làm thụ tinh (20).

Vì androgen là tiền chất để tổng hợp estrogen nên ngoài việc bổ sung trực tiếp androgen bằng cách bổ sung DHEA hay testosterone, một số tác giả còn sử dụng chất ức chế aromatase. Bằng cách ngăn hoạt động thơm hóa của aromatase cách dẫn xuất của androgen không thể biến đổi thành estrogen dẫn đến tăng nồng độ androgen tích tụ tại buồng trứng. Vì vậy nhiều nang noãn được chiêu mộ và phát triển hơn. Chất ức chế men aromatase thường sử dụng là letrozole và người ta kết hợp sử dụng letrozole và FSH để kích thích buồng trứng (21).

Quá trình sản xuất androgen chủ yếu được điều hòa bởi LH. LH tác động lên tế bào vỏ, kích thích hoạt động enzym P450c17 chuyển hóa pregnenolone và progesterone thành androstenedione. Bằng cách bổ sung LH trong chu kỳ kích thích buồng trứng người ta gián tiếp bổ sung androgen và tăng nồng độ estrogen tại buồng trứng (21).

Như vậy có rất nhiều cách để bổ sung androgen và hiệu quả của những phương pháp này đã được bàn luận trong nhiều nghiên cứu phân tích gộp.

Nghiên cứu của Sunkara nói về phương pháp bổ sung androgen cho buồng trứng bằng testosterone, DHEA, và chất ức chế men aromatase. Phân tích này tổng hợp 9 nghiên cứu với khoảng 2481 chu kỳ thụ tinh của bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Kết quả phân tích cho thấy phân nhóm có sử dụng testosterone hay DHEA thì kết quả cho thấy tỉ lệ thai lâm sàng cao hơn. Trong khi đó phân nhóm bổ sung letrozole không làm thay đổi tỉ lệ có thai(22).

Phân tích của Bosdou cũng đề cập tất cả những phương pháp bổ sung androgen như testosterone, DHEA, aromatase inhibitor, hCG tổng hợp và LH tổng hợp. Các nghiên cứu (Massinet và cs, 2006; Kim và cs, 2011) sử dụng testosterone dạng gel có tỉ lệ thai lâm sàng tăng 15% so với nhóm chứng, tỉ lệ sinh con sống 11% so với nhóm chứng, có sự khác biệt ý nghĩa. Các phương pháp bổ sung androgen khác tỉ lệ thai lâm sàng không có khác biệt ý nghĩa giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng (23).

Phân tích gộp của Narkwichean tập trung vào nhóm bổ sung DHEA trong 3 nghiên cứu (Barad và cs, 2007, Wiser và cs, 2010, Gleicher và cs, 2010). Không có sự khác biệt về tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ sẩy thai giữa hai nhóm. Nhưng xét về số lượng noãn chọc hút được thì nhóm sử dụng DHEA có số noãn chọc hút thấp hơn có ý nghĩa. Theo kết luận từ phân tích này thì DHEA không mang lại lợi ích cho phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém (24).

Phân tích của Gonzalez bao gồm 3 nghiên cứu về hiệu quả của phương pháp bổ sung androgen bằng testosterone qua da (Massin và cs, 2006; Fabregues và cs, 2009; Kim và cs, 2011) với cỡ mẫu là 113 phụ nữ trong nhóm có can thiệp và 112 người ở nhóm chứng. Kết cục chính là tỉ lệ sinh con sống (RR, 1,91; 95% CI 1,01-3,63), tỉ lệ thai lâm sàng (RR 2,07; 95% CI 1,13 – 3,78) cao hơn có ý nghĩa ở nhóm sử dụng testosterone. Ngoài ra liều FSH cần dùng để kích thích buồng trứng cũng thấp hơn (RR -46196; 95% CI -611,82 đến -312,09). Tuy nhiên không có sự khác biệt về số lượng và chất lượng trứng chọc hút (25).

Tài liệu tham khảo

1. Chhabra S, Kutchi I. Fertility preservation in gynecological cancers. Clin Med insights Reprod Heal [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2015 Mar 1];7:49–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

2. Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev [Internet]. Jan [cited 2015 Mar 1];13(4-5):427–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418305>

3. Lledo B, Ortiz JA, Llacer J, Bernabeu R. Pharmacogenetics of ovarian response. Pharmacogenomics [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Feb 9];15(6):885–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897293>

4. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011/04/21 ed. 2011;26(7):1616–24.

5. Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for DHEA

Dựa trên các phân tích gộp này cho thấy dù có rất nhiều phương pháp bổ sung androgen, ta chỉ chứng minh được hiệu quả của việc sử dụng testosterone đường qua da giúp tăng tỉ lệ có thai và tỉ lệ sinh con sống. Những phương pháp khác như sử dụng DHEA, aromatase inhibitor đều chưa đủ bằng chứng có hiệu quả trên lâm sàng. So với GH, bổ sung androgen có chi phí thấp hơn, phù hợp với nhiều đối tượng, đặc biệt là trong điều kiện Việt Nam.

3. Kết luận

Trong tất cả những phương pháp điều trị kết hợp đã được nghiên cứu để cải thiện tình trạng đáp ứng kém chưa có biện pháp nào được chứng minh rõ ràng làm tăng hiệu quả đáp ứng kích thích buồng trứng. Xét về phương diện giúp cải thiện kết cục có thai thì ngoài phương pháp bổ sung testosterone qua da, bổ sung hormone tăng trưởng cũng được chứng minh có hiệu quả. Mặc dù vậy, so với sử dụng hormon tăng trưởng, liệu pháp sử dụng testosterone gel có ưu điểm là đơn giản, rẻ tiền, ít tác dụng phụ hơn nên đây là một hướng đi hứa hẹn trong thời gian tới.

Tuy nhiên các nghiên cứu bổ sung testosterone gel vẫn chưa đồng nhất về đối tượng bệnh nhân, đường dùng, liều lượng và thời gian sử dụng. Vì vậy trong tương lai cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá hiệu quả cũng như cách ứng dụng phương pháp này cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

supplementation in women with diminished ovarian reserve? J Assist Reprod Genet. 2013/06/06 ed. 2013;30(9):1239–44.

6. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? Biomed Res Int [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Feb 13];2014:352098. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127291&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

7. Dorn C. FSH: what is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? Reprod Biomed Online [Internet]. 2005 Nov [cited 2015 Feb 13];11(5):555–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409703>

8. Siristatidis CS, Hamilton MP. What should be the maximum FSH dose in IVF/ICSI in poor responders? J Obstet Gynaecol [Internet]. 2007 May [cited 2015 Feb 13];27(4):401–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654194>

9. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? Fertil Steril [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Feb

13];94(2):662–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368912>

10. Hu L, Bu Z, Wang K, Sun Y. Recombinant luteinizing hormone priming in early follicular phase for women undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. J Int Med Res [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Feb 13];42(2):261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595152>

11. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2013 Apr [cited 2015 Jan 28];29(4):278–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347045>

12. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Feb 13];12:17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4015269&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Reynolds KA, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Feb 13];28(11):2981–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3795468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

14. Chang X, Wu J. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Feb 13];29(3):196–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194136>

15. Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzi TB, Tarlatzis BC. Evidence-based management of poor ovarian response. Ann N Y Acad Sci. 2010/09/16 ed. 2010;1205:199–206.

16. De Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. Fertil Steril [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Jan 12];96(5):1069–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036051>

17. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation

augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. Hum Reprod [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Mar 1];15(10):2129–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11006185>

18. Balasch J, Fabregues F, Penarrubia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. Hum Reprod. 2006/03/07 ed. 2006;21(7):1884–93.

19. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf JP, Hugues JN. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique--a prospective, randomized, double-blind study. Hum Reprod. 2006/02/16 ed. 2006;21(5):1204–11.

20. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. Fertil Steril. 2010/08/31 ed. 2011;95(2):679–83.

21. Feigenberg T, Simon A, Ben-Meir A, Gielchinsky Y, Laufer N. Role of androgens in the treatment of patients with low ovarian response. Reprod Biomed Online. 2009/12/25 ed. 2009;19(6):888–98.

22. Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. Reprod Biomed Online [Internet]. Elsevier; 2011;22(6):545–55. Available from: [http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)00115-5/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)00115-5/abstract)

23. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Updat. 2012/02/07 ed. 2012;18(2):127–45.

24. Narkwichan A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013/05/18 ed. 2013;11:44.

25. Gonzalez-Comadran M, Duran M, Sola I, Fabregues F, Carreras R, Checa MA. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012/09/25 ed. 2012;25(5):450–9

HỘI CHỨNG FRAGILE X

Nguyễn Bảo Trâm, Nguyễn Thị Minh Văn
Đại học Quốc gia TP.HCM

Tóm tắt

Hội chứng Fragile X (Fragile X Syndrome - FXS) là một rối loạn di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự phát triển tâm thần và có tỷ lệ mắc phải cao. Gen FMR1 đột biến qua sự gia tăng số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG tại vùng 5' UTR (5' unstranlated region), hậu quả là tình trạng giảm hoặc không được biểu hiện gen dẫn đến thiếu hụt protein FMR (FMRP). Sự thay đổi mức độ biểu hiện của FMR1 dẫn đến các biểu hiện lâm sàng đặc trưng, phổ biến nhất là hội chứng Fragile X, rối loạn thoái hóa thần kinh khởi phát muộn (Fragile X tremor/ataxia syndrome - FXTAS), suy buồng trứng sớm (Fragile X primary ovarian insufficiency – FXPOI). Bài tổng quan này hệ thống những thông tin cơ bản về cơ sở di truyền, hình thái giải phẫu, tỉ lệ mắc phải, triệu chứng cũng như chỉ định chẩn đoán và tư vấn di truyền của FXS.

Abstract

FRAGILE X SYNDROME

Fragile X syndrome (FXS) is a known leading cause of inherited mental retardation. In the vast majority of cases, this X-linked disorder is due to expanded CGG triplet repeats in the 5' untranslated region of the fragile X mental retardation 1 gene (FMR1 gene) and the resulting decreased expression of its associated protein, FMRP. Changes in FMR1 gene have been associated with specific phenotypes, most specifically those of fragile X syndrome (FXS), fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS), and fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI).

The purpose of this review is to summarize recent genetic and neuroanatomical facts, behavioral studies of fragile X syndrome and counseling of the families.

Keywords: Fragile X syndrome; mental retardation; fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS); fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI); autism; X-linked inheritance.

1. Giới thiệu

Hội chứng Fragile X (Fragile X Syndrome - FXS) là một rối loạn di truyền liên kết với nhiễm sắc thể (NST) X, gây chậm phát triển tâm thần với các mức độ khác nhau từ trung bình đến trầm trọng. Tần suất mắc bệnh FXS cao, chỉ đứng thứ hai sau hội chứng Down, vào khoảng 1/4000 đối với nam và 1/8000 đối với nữ. Ở hơn 98% bệnh nhân, nguyên nhân của FXS là do đột biến gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) nằm trên NST X (1).

Gen FMR1 đột biến qua sự gia tăng số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG tại vùng 5' UTR (5' unstranlated region) của gen FMR1. Gen FMR1 được chia ra 4 loại allele thông qua số lần lặp lại của bộ ba CGG. Allele bình thường có số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG là 6-44 lần. Allele tiền đột biến khi bộ ba nucleotide CGG lặp 55 -200 lần. Khoảng lặp lại của bộ ba CGG từ 45–54 lần được coi là những allele trung gian giữa allele bình thường và tiền đột biến, tần suất này có thể giảm hoặc rất hiếm khi gia tăng số lần lặp lại khi gen này truyền sang thế hệ kế tiếp. Allele đột biến hoàn toàn có số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG trên 200 lần (1). Khi gen đột biến hoàn toàn, sự

methy hóa sẽ xảy ra dẫn đến gen FMR1 không được phiên mã, protein FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) không được tạo thành. Trong khi đó, FMRP tham gia điều hòa rất nhiều protein khác trong cơ thể người, đặc biệt các protein cấu tạo hệ thần kinh (2). FXS xảy ra ở cả người nam và người nữ, bao gồm rất nhiều triệu chứng lâm sàng khác nhau. Bệnh nhân mắc FXS có thể gặp vấn đề về học tập, nhận thức ở nhiều mức độ, IQ có thể bình thường hay chậm phát triển tâm thần thể nhẹ, hoặc nặng hơn là tự kỷ. Đặc điểm về những triệu chứng lâm sàng có thể mô tả nhưng có thể không đặc trưng, có thể nhầm lẫn với những rối loạn liên quan đến chậm phát triển tâm thần khác (1). Do đó, FXS cần có chẩn đoán phân tử dựa trên sự biến đổi số lần lặp lại CGG của gen FMR1.

2. Cơ sở phân tử và di truyền của hội chứng Fragile X

FMR1 là gen nằm trên cánh dài của NST X, ở vị trí Xq27.3. Sản phẩm của gen FMR1 là FMRP, một protein có tính bảo tồn cao, được tìm thấy trong nhiều loài linh trưởng và động vật có vú. FXS xảy ra có liên quan đến sự thiếu hụt FMRP, là một protein tương tác với mRNA,

được biểu hiện trong nhiều loại mô khác nhau, đặc trưng ở tế bào thần kinh. FMRP có chức năng chính là vận chuyển RNA từ nhân ra bào tương, điều hoà quá trình dịch mã, FMRP được cho là có vai trò chính trong việc điều hoà vận chuyển mRNA tại tế bào thần kinh (3). Ngoài ra, FMRP còn tham gia điều hoà các protein khác trong cơ thể, đặc biệt là các protein tham gia cấu tạo hệ thần kinh. Vì vậy khi FMRP bị biến đổi thì kéo theo sự biến đổi của một loạt các protein khác trong cơ thể. Ở tế bào não của người mắc FXS, các đuôi gai ngừng trưởng thành, dài và mỏng bất thường, tương tự như khi tiến hành knockout Fmr1 ở chuột. Như đã biết, mỗi neuron thường có nhiều đuôi gai, mỗi đuôi gai chia làm nhiều nhánh. Đuôi gai là bộ phận chủ yếu tiếp nhận xung động thần kinh truyền đến neuron (4). Do đó, khi có sự bất thường ở đuôi gai, sự truyền tín hiệu qua synape bị ngưng, dẫn đến mất khả năng tiếp nhận thông tin cũng như sự ghi nhớ.

Đột biến FMR1 di truyền theo cơ chế trội liên kết với X. Khi phân tích phả hệ các gia đình có thành viên mắc FXS, nhận thấy sự lặp đoạn CGG được di truyền và biến đổi qua các thế hệ. Đột biến hoàn toàn được hình thành từ các allele ở dạng tiền đột biến, những allele có CGG lặp lại từ 55 – 200 lần này không ổn định trong giảm phân. Khi truyền sang thế hệ sau chúng có thể gia tăng số lần lặp nhiều hoặc ít, khi đó, nếu vượt ngưỡng 200, sẽ trở thành allele đột biến (5). Sự biến đổi từ tiền đột biến sang đột biến hoàn toàn chỉ có thể xảy ra ở người nữ. Do đó chẩn đoán phân tử phát hiện những người nữ mang allele tiền đột biến có vai trò quan trọng trong tư vấn sức khỏe sinh sản. Trái lại, tiền đột biến với CGG lặp lại ở người nam vẫn giữ nguyên hoặc ngắn hơn như khi truyền cho thế hệ kế tiếp (1).

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự biến động này được chia làm hai nhóm: nhóm yếu tố dạng cis (liên quan đến cấu trúc nhiễm sắc thể, sự sắp xếp gen) và nhóm yếu tố dạng trans (liên quan đến các enzyme trong quá trình sao chép và sửa sai DNA) (6). Ở nhóm yếu tố dạng cis, chiều dài đoạn trình tự lặp CGG và sự sắp xếp xen kẽ bộ ba AGG được đánh giá là yếu tố quyết định sự biến đổi số lượng trình tự CGG qua các thế hệ. Allele FMR1 bình thường, bộ ba AGG nằm xen kẽ với các trình tự lặp CGG, cứ khoảng 10, 11 hay 12 trình tự CGG thì xen kẽ một bộ ba AGG. Nghiên cứu invitro đã cho thấy, sự xen kẽ này giúp tránh hình thành cấu trúc kẹp tóc trong quá trình sao chép DNA, một trong những cơ chế được cho rằng gián tiếp gây nên sự tăng số lần lặp trình tự CGG. Ở Allele bình thường, khoảng 68% có 2 bộ ba AGG xen kẽ. Trong khi đó, 63% allele tiền đột biến hoàn toàn không có bộ ba AGG nào, 37% chỉ có 1 bộ ba AGG (7). Đã có nhiều

nghiên cứu đồng thuận rằng không có sự hiện diện của AGG làm tăng khả năng di truyền không ổn định của đoạn trình tự lặp CGG. Bên cạnh đó, đột biến trên các gen sửa chữa DNA cũng khiến các trình tự lặp biến động về số lượng. Tuy nhiên, hiện tượng này chỉ mới ghi nhận trên tế bào sinh dưỡng (6), (7). Những hiểu biết về các yếu tố ảnh hưởng đến sự biến động số lượng trình tự lặp qua các thế hệ có thể sử dụng như một trong những tiên lượng để đánh giá, tư vấn di truyền.

3. Tần suất của hội chứng Fragile X

Tỉ lệ bệnh nhân mang đột biến hoàn toàn

Tỉ lệ người nam mắc đột biến hoàn toàn hiện nay khoảng 1/4000. Trong khi đó, tỉ lệ người nữ mang bệnh vào khoảng 1/5000 – 1/8000. Hai nghiên cứu lớn ở Nam Mỹ trên trẻ sơ sinh nam cho thấy tỉ lệ này ở Mỹ khoảng 1/5161 và 1/6209 ở Canada. Bắc Phi, Châu Âu, một vài nước Châu Á như Đài Loan, Nhật Bản cũng đã công bố số liệu dịch tễ của bệnh. Tuy nhiên, số liệu công bố tỉ lệ người mắc bệnh của Canada, Estonia, Nhật Bản, Đài Loan thấp hơn nhiều so với các nước Châu Âu (4), (8).

Tỉ lệ người bình thường mang tiền đột biến

Trong một nghiên cứu lớn của Mỹ, cỡ mẫu khoảng 119.000 bệnh nhân, 1,3% người nữ có liên quan đến FXS (0,61% bị FXS và 0,7% mang allele tiền đột biến). Ở Canada, nghiên cứu trên 21.411 sản phụ nhận thấy tỉ lệ tiền đột biến là 1/549. Thế nhưng, ở Pháp và Israel, tỉ lệ này chỉ khoảng 1/259 và 1/157. Sàng lọc tiền đột biến trên người nam, tỉ lệ ở Ý là 1/225, tuy nhiên ở Đài Loan lại thấp hơn, chỉ 1/1647. Có thể nhận thấy, tần suất mắc bệnh thay đổi tùy tộc người và có vẻ cao hơn ở cộng đồng người da trắng (1).

Rất nhiều quốc gia trên thế giới đã có quy trình chẩn đoán phân tử FXS và bằng quy trình này, từ đó thực hiện những nghiên cứu dịch tễ học. Nhưng tại Việt Nam, hoàn toàn chưa có nghiên cứu dịch tễ về FXS vì nước ta chưa có một quy trình chẩn đoán phân tử hội chứng này.

4. Triệu chứng

Các triệu chứng lâm sàng của người mang gen đột biến FXS rất phong phú và có mối tương quan chặt chẽ với kiểu gen.

FXS – đột biến hoàn toàn

Triệu chứng nổi bật là các khiếm khuyết về thần kinh, nhận thức và hành vi; rối loạn kiểu hình thường kín đáo và ít gặp hơn. Nam giới mang đột biến hoàn toàn thường biểu hiện triệu chứng rầm rộ (Hình 1). Trong khi đó, mức độ biểu hiện rối loạn ở nữ giới phụ thuộc vào tỉ lệ hoạt hoá của nhiễm sắc thể X (phần trăm của tế bào chứa NST X bình thường được hoạt

hoá) (9). Các đặc điểm kiểu hình thường gặp của FXS là hậu quả của các rối loạn mô liên kết, như là:

- Tai lớn và hướng phía trước là đặc điểm thường gặp nhất, tuy nhiên vẫn có khoảng 20-25% trẻ FXS không có biểu hiện này.
- Kích thước tinh hoàn lớn, thường bắt đầu lúc trẻ khoảng 9 tuổi.
- Các khớp ngón tay có biên độ vận động quá mức, lồng ngực lõm, bàn chân phẳng, da mỏng, tim sa van 2 lá (10).

Ngoài ra còn có thể gặp giảm trương lực cơ, vòm khẩu cái cao. Cần lưu ý là khoảng 30% trẻ FXS sẽ không có biểu hiện bất thường kiểu hình rõ, nhất là khi trẻ còn nhỏ (9). Trong giai đoạn này, các dấu hiệu rối loạn hành vi và nhận thức sẽ là các dấu chỉ quan trọng hướng đến chẩn đoán FXS.

Khiếm khuyết về nhận thức: chỉ số thông minh (IQ) của người mang rối loạn FXS dao động từ bình thường đến giảm nặng với IQ trung bình của bệnh nhân nam vào khoảng 40 (9). Hay gặp nhất là các khiếm khuyết về trí nhớ ngắn hạn, chức năng điều hành, trí nhớ trực quan, xử lí hình ảnh – không gian. Các kĩ năng thích ứng với cuộc sống của bệnh nhân FXS cũng suy giảm từ lứa tuổi thiếu niên đến khi trưởng thành. Tuy nhiên, nếu được can thiệp sớm và áp dụng các chương trình giáo dục hỗ trợ hành vi/ nhận thức chuyên biệt, bệnh nhân vẫn có thể cải thiện đáng kể.

Chậm phát triển và rối loạn hành vi: 80% bệnh nhân nam và 30% bệnh nhân nữ sẽ có các triệu chứng rối loạn tăng động giảm chú ý và rối loạn giấc ngủ (khó ngủ, ngủ không liên mạch). Một đặc điểm tiêu biểu khác hay gặp ở bệnh nhân mang đột biến hoàn toàn và cũng có thể gặp ở người mang tiền đột biến là triệu chứng “lo lắng xã hội”, khiến cho người bệnh có “kiểu bắt tay FXS”: người bệnh có thể chú ý hoặc bắt tay với người đối diện nhưng lại tránh nhìn vào mắt và chỉ lén nhìn người đối diện khi họ quay mặt đi. Triệu chứng tăng động thường xuất hiện khi trẻ được 2 tuổi, nhất là khi trẻ biết đi. Trẻ FXS đến 2-3 tuổi thường được phát hiện chậm phát triển về ngôn ngữ lẫn giao tiếp phi ngôn ngữ, ghi nhớ kém. Một số hành vi kiểu rối loạn tự kỉ khác cũng hay gặp như: vỗ tay, e thẹn, dễ bị kích thích khi thay đổi môi trường, tâm trạng không ổn định, có những lời nói hoặc hành động lặp đi lặp lại (10).

Tiền đột biến

Cả nam hoặc nữ mang tiền đột biến dù ở độ tuổi nào cũng đều có thể biểu hiện triệu chứng rối loạn hành vi như rối loạn tăng động giảm chú ý, hay lo lắng, hoặc có những dấu hiệu của rối loạn tự kỉ. Những vấn đề về tâm thần như trầm cảm, lo lắng xảy

ra ở 40% người mang tiền đột biến. Người mang tiền đột biến hay gặp những vấn đề về sức khoẻ như bệnh lý tuyến giáp, tăng huyết áp, đau nửa đầu, trong khi các bất thường về kiểu hình lại ít gặp (11).

Nữ mang tiền đột biến có nguy cơ suy buồng trứng sớm (POI), tức là tắc kinh trước 40 tuổi. Khoảng 21% nữ mang tiền đột biến sẽ xuất hiện triệu chứng của POI, so với tỉ lệ là 1% trong dân số chung. Ở chiều ngược lại, khoảng 2% của nhóm POI đơn độc và 14% của nhóm POI tiền căn gia đình được xác định mang tiền đột biến, so với tỉ lệ mang tiền đột biến là 0,3% trong dân số chung (12).

Ngoài ra, còn một nhóm rối loạn đáng lưu ý ở người mang tiền đột biến nữa là rối loạn thoái hoá thần kinh khởi phát muộn (FXTAS), xảy ra ở khoảng 40-45% nam mang tiền đột biến và 8-16% nữ mang tiền đột biến (13). Các triệu chứng FXTAS thường xảy ra ở độ tuổi 60 đến 65, chủ yếu là thất điều tiểu não và kiểu run có chủ ý. Ngoài ra còn có thể gặp các khiếm khuyết về nhận thức như mất trí nhớ ngắn hạn, suy giảm nhận thức, triệu chứng Parkinson, bệnh thần kinh ngoại vi, yếu cơ chi dưới, rối loạn tự chủ.

5. Chỉ định chẩn đoán

Theo khuyến cáo thực hành của Hội đồng di truyền y học Mỹ (ACMG) năm 2005, các nhóm đối tượng sau đây nên được tiến hành làm xét nghiệm di truyền chẩn đoán đột biến gen FMR1(12):

Đối với FXS:

- Người chậm phát triển tâm thần, chậm phát triển, rối loạn tự kỉ, đặc biệt nếu có một trong các dấu hiệu:
 - a) bất kì đặc điểm về hình thể hoặc hành vi của FXS
 - b) tiền căn gia đình có FXS
 - c) có người thân trong gia đình bị chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán
- Người đang cần được tư vấn về sinh sản mà có một trong các đặc điểm:
 - a) tiền căn gia đình có FXS
 - b) tiền căn gia đình chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán
 - Thai của mẹ mang tiền đột biến.
 - Người đã có kết quả xét nghiệm di truyền tế bào chẩn đoán FXS hoặc người thân của người này. Trước đây xét nghiệm di truyền FXS dựa trên kết quả nhiễm sắc thể đồ, tuy nhiên, đối với FXS, kỹ thuật này không chính xác bằng các kỹ thuật di truyền phân tử hiện tại. Xét nghiệm DNA sẽ giúp xác định người mang tiền đột biến và phân biệt giữa nữ mang tiền đột biến và đột biến hoàn toàn.

Đối với POI:

• Nữ gặp vấn đề về sinh sản có liên quan đến tăng nồng độ FSH, đặc biệt nếu có một trong các đặc điểm:

- a) tiền căn gia đình suy buồng trứng sớm
- b) tiền căn gia đình có FXS
- c) có người thân trong gia đình bị chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán

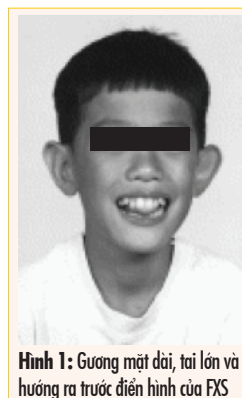
Đối với FXTAS:

• Nam/ nữ có triệu chứng run có chủ ý khởi phát muộn, thất điều tiểu não chưa rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu có một trong các đặc điểm:

- a) tiền căn gia đình rối loạn vận động
- b) tiền căn gia đình có FXS
- c) có người thân trong gia đình bị chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán

6. Vai trò của tư vấn di truyền

Nội dung của tư vấn di truyền FXS rất phức tạp và thường không thể rập khuôn theo qui tắc di truyền của bệnh liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Mẹ mang tiền đột biến thì khả năng đột biến này gia tăng thành đột biến hoàn toàn ở thế hệ con phụ thuộc vào tình trạng tiền đột biến của mẹ. Ví dụ, mẹ có số bản sao CGG từ 90 đến 100 thì 100% đột biến này sẽ gia tăng thành đột biến hoàn toàn nếu mẹ truyền lại cho con NST X mang đột biến. Ngược lại, khả năng đột biến này thoái lui (số bản sao CGG giảm về mức bình thường) ở thế hệ con là rất thấp, khoảng dưới 1% (14). Cha mang tiền đột biến sẽ truyền cho tất cả con gái đột biến của mình nhưng không truyền đột biến cho con trai vì con trai chỉ thừa hưởng NST Y từ cha



Hình 1: Một cậu bé cười, có dấu hiệu mắt dài, tai lớn và hướng ra trước điển hình của FXS

mà thôi. Trong trường hợp này, số bản sao CGG có thể tăng nhẹ nhưng vẫn trong ngưỡng tiền đột biến (10).

Đối với nữ mang đột biến hoàn toàn, sự xuất hiện và mức độ nặng của các rối loạn hành vi thường nhẹ hơn nam giới và còn phụ thuộc vào tỉ lệ hoạt hoá của NST X. Điều này cũng gây khó khăn khi tư vấn đưa ra tiên lượng, đặc biệt trong trường hợp chẩn đoán

tiền sản cho thai. Bệnh nhân và gia đình cần có đủ thông tin và thời gian để đưa ra quyết định phù hợp.

Tư vấn di truyền sẽ giúp xác định và cân nhắc thực hiện các xét nghiệm di truyền cho những thành viên khác trong gia đình về khả năng mang gen đột biến của người đó và khả năng con cái của họ bị ảnh hưởng như thế nào. Ngoài ra, tư vấn di truyền sẽ cung cấp thông tin và giải thích cho gia đình biết được các lựa chọn sẵn có khi cần phải đưa ra những quyết định liên quan đến việc có con.

Hiện tại, các trung tâm trên thế giới đang tiến hành nhiều thử nghiệm lâm sàng điều trị hệ quả của đột biến FMR1 thông qua nhiều cơ chế khác nhau như: hoạt hoá gen FMR1, tác động vào hệ di truyền thượng gen, hệ dẫn truyền thần kinh trung ương, hoặc điều hoà quá trình dịch mã của protein FMR thông qua mRNA đích. Kết quả của các nghiên cứu này mang lại hi vọng rất lớn cho các gia đình có tiền căn FXS.

Tài liệu tham khảo

1. McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R. Fragile X syndrome. Curr Genomics. 2011 May;12:216–24.
2. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. Neuron. 2008 Oct 23;60(2):201–14.
3. Braat S, Kooy RF. Fragile X syndrome neurobiology translates into rational therapy. Drug Discov Today. 2014 Apr;19(4):510–9.
4. Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. Curr Opin Genet Dev. 2006 Jun;16(3):270–5.
5. Fatemi SH, Folsom TD. The role of fragile X mental retardation protein in major mental disorders. Neuropharmacology. 2011 Jun;60(7-8):1221–6.
6. Peprah E. Fragile X syndrome: the FMR1 CGG repeat distribution among world populations. Ann Hum Genet. 2012 Mar;76:178–91.
7. Pembrey ME, Barnicoat AJ, Carmichael B, Bobrow M,

- Turner G. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. Health Technol Assess. 2001;5:1–95.
8. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. Eur J Hum Genet. 2008 Jun;16:666–72.
9. Lozano. Fragile X spectrum disorders. Intractable Rare Dis Res. 2014;(3):134–46.
10. Cassidy SB. Management of Genetic Syndromes. 3rd ed. 2010. 398 p.
11. Wheeler. Associated features in females with an FMR1 premutation. J Neurodev Disord. 2014;6:30.
12. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. Genet Med. 2005 Oct;7:584–7.
13. Muzar Z, Lozano R. Current research, diagnosis, and treatment of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. Intractable Rare Dis Res. 2014 Nov;3(4):101–9.
14. Gutierrez. Prenatal Screening for Fragile X: Carriers, Controversies, and Counseling. RivIEWS Obstet Gynecol. 2013;6.

BẤM SINH THIẾT CỔ TỬ CUNG DỰA VÀO Y HỌC CHỨNG CỨ

Bùi Quang Trung

Bệnh viện Mỹ Đức

Tóm tắt

Soi CTC giúp phát hiện các tổn thương đồng thời hướng dẫn thực hiện các biện pháp can thiệp sớm. Trong đó bấm sinh thiết vùng tổn thương nghi ngờ ở CTC là một bước quan trọng. Trên thực tế lâm sàng, việc bấm sinh thiết bao nhiêu mẫu luôn là một câu hỏi khó trả lời. Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu gần đây đã đưa ra được những dữ liệu có chất lượng để hướng dẫn cho các nhà thực hành lâm sàng về số lượng mẫu sinh thiết cần thiết giúp phát hiện tốt nhất các tổn thương mức độ cao cần phải điều trị.

Từ khóa: Bấm sinh thiết nhiều mẫu, bấm sinh thiết ngẫu nhiên

Abstract**CERVICAL BIOPSY: AN EVIDENCED – BASED REVIEW**

The primary goal of colposcopy is to identify precancerous and cancerous lesions so that they may be treated early. Performing biopsies to take a small sample of lesion area is very important during colposcopy. Number of cervical biopsies is an important question in clinical. Recent researches provide good-quality data to guide us regarding the number of biopsies we should perform to best detect high-grade cervical pathology requiring treatment.

Các bệnh ung thư phụ nữ, trong đó có ung thư cổ tử cung (CTC), là nguyên nhân gây ra hàng trăm ngàn lượt tử vong mỗi năm trên toàn cầu. Những tiến bộ hiện nay đã giúp chúng ta biết được nguyên nhân gây ra ung thư CTC là do nhiễm một hay nhiều type HPV (Human Papilloma Virus) nguy cơ cao; chúng ta cũng biết được chu trình phát triển và gây bệnh rất chậm của HPV; những loại vaccine phòng ngừa HPV đã ra đời và được phát triển mạnh mẽ; những công cụ xét nghiệm tế bào học hay giúp phát hiện HPV cũng không ngừng được cải tiến, những khuyến cáo, những phác đồ mới được cập nhật hàng năm... Tuy nhiên, ung thư CTC vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ trên toàn thế giới (1).

Dự phòng thứ cấp là một bước quan trọng trong dự phòng ung thư CTC, bao gồm phát hiện các tổn thương tiền ung thư và điều trị chúng, trong đó soi CTC cũng là một công cụ không thể thiếu (2). Ưu điểm của soi CTC là giúp phát hiện các tổn thương đồng thời hướng dẫn thực hiện các biện pháp can thiệp sớm. Trong đó bấm sinh thiết vùng tổn thương nghi ngờ ở CTC là một bước quan trọng. Thời gian gần đây, các hướng dẫn mới liên tục được đưa ra, tuy nhiên chỉ tập trung vào xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV và không có hướng dẫn nào đưa ra tập trung vào việc tối ưu kỹ thuật soi CTC và bấm sinh thiết CTC.

Trên thực tế lâm sàng ở nước ta cũng như nhiều nơi khác trên thế giới, việc bấm sinh thiết bao nhiêu mẫu luôn là một câu hỏi khó trả lời. Nhiều bác sỹ chỉ bấm sinh thiết một mẫu duy nhất ở cổ ngoài CTC. Những bác sỹ khác lại bấm sinh thiết hai hay nhiều mẫu hơn. Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu gần đây đã đưa ra được những dữ liệu có chất lượng để hướng dẫn cho các nhà thực hành lâm sàng về số lượng mẫu sinh thiết cần thiết giúp phát hiện tốt nhất các tổn thương mức độ cao cần phải điều trị (3, 4).

1. Bấm sinh thiết nhiều mẫu

Một nghiên cứu được tiến hành bởi Viện nghiên cứu ung thư Hoa Kỳ, phân tích kết quả bấm sinh thiết của 690 phụ nữ có chỉ định soi CTC do có bất thường khi thực hiện tầm soát ung thư CTC. Độ tuổi trong nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên (tuổi trung bình là 26) và được thực hiện trong thời gian từ 2009 – 2012. Tổng cộng có 189 bệnh nhân bị nhiễm HPV 16, 348 bệnh nhân nhiễm các type HPV nguy cơ cao khác và 86 bệnh nhân nhiễm HPV nguy cơ thấp. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm tất cả bệnh nhân đã có tiền sử điều trị tân sinh CTC. Tham gia vào nghiên cứu có 6 bác sỹ soi CTC được đào tạo bài bản và có nhiều kinh nghiệm. Mỗi người sẽ thực hiện ít nhất 60 lượt soi CTC trong toàn bộ nghiên cứu này. 690 phụ nữ trong nghiên cứu được chia thành các nhóm: Soi CTC không phát

hiện bất thường; chỉ có vết trắng CTC; có hình ảnh nghi ngờ tổn thương mức độ thấp, có hình ảnh nghi ngờ tổn thương mức độ cao. Các bác sỹ sẽ thực hiện trung bình một, ba và bốn lần bấm sinh thiết ở các nhóm đối tượng này. Các tổn thương trong biểu mô lát mức độ cao (HSIL, tương ứng CIN 2/3, ung thư) là tiêu chuẩn vàng để đánh giá kết quả của nghiên cứu. Cuối cùng tất cả bệnh nhân đều được thực hiện ít nhất một lần bấm sinh thiết. Có 54.6% được bấm sinh thiết 4 mẫu, 26.6% được bấm sinh thiết 3 mẫu và 18.8% còn lại được bấm sinh thiết ít hơn 3 mẫu. Kết quả cho thấy độ nhạy cho việc phát hiện HSIL gia tăng từ 60.6% (95% CI: 54.8% - 66.6%) đối với 1 lần bấm sinh thiết lên 85.6% (95% CI: 80.3% - 90.2%) khi bấm sinh thiết 2 lần và lên đến 95.6% (95% CI: 91.3% - 99.2%) khi bấm sinh thiết 3 lần. Xu hướng này được ghi nhận ở tất cả các bác sỹ tham gia trong nghiên cứu và tất cả các nhóm đối tượng. Tuy vậy, nghiên cứu cũng ghi nhận trong đối với nhóm đồng thời có xét nghiệm tế bào học HSIL, HPV 16 và có hình ảnh nghi ngờ tổn thương mức độ cao trên soi CTC thì khả năng được chẩn đoán CIN 2/3 hay ung thư là cao nhất. Một ghi nhận khác đó là việc chỉ có 2% HSIL được phát hiện khi bấm sinh thiết phụ nữ có kết quả soi CTC không phát hiện bất thường (4).

Kết quả này tương tự kết quả phân tích của nghiên cứu ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) cho thấy soi CTC và bấm sinh thiết giúp phát hiện đến khoảng 2/3 số trường hợp CIN 3+ (CIN 3 và ung thư). Độ nhạy của việc chẩn đoán CIN 3+ tăng lên đáng kể khi được bấm sinh thiết từ 2 lần trở lên so với chỉ bấm sinh thiết 1 lần (81.8% so với 68.3%, $p < 0.01$), đặc biệt kết quả này không phụ thuộc vào kinh nghiệm hay mức độ đào tạo của người thực hiện soi CTC (y tá, bác sỹ phụ khoa, bác sỹ ung thư phụ khoa) (3). Đồng thời bấm sinh thiết từ hai mẫu trở lên cũng được khuyến cáo trong hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội Sản phụ khoa Canada năm 2012 (5)

Như vậy, kết quả của các nghiên cứu trên cung cấp cho chúng ta những thông tin hết sức có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng. Mặc dù bấm sinh thiết nhiều lần làm cho bệnh nhân đau, khó chịu, đôi khi chảy máu... Tuy nhiên, nếu các tổn thương CIN 2+ không được chẩn đoán sẽ dẫn tới việc bệnh nhân sẽ không được điều trị kịp thời, mất nhiều thời gian theo dõi và đánh giá lại, thậm chí tồi tệ hơn là bệnh nhân có thể bị diễn tiến qua ung thư xâm lấn. Do đó, thay vì chỉ bấm sinh thiết một mẫu ở vị trí tổn thương nặng nề nhất thì nên bấm sinh thiết 2 đến 3 mẫu ở các vùng tổn thương khác nhau.

2. Bấm sinh thiết ngẫu nhiên

Trong thực tế lâm sàng khi thực hiện soi CTC cho bệnh nhân có xét nghiệm tế bào học bất thường hoặc dương tính với các type HPV nguy cơ cao, nhiều trường hợp các bác sỹ sẽ không quan sát thấy hình ảnh bất thường nghi ngờ ở CTC. Trong những tình huống này xử trí như thế nào là phù hợp? Theo dõi tiếp, thực hiện lặp lại các xét nghiệm? Soi CTC kiểm tra lại? Hay bấm sinh thiết ngẫu nhiên?...

Một nghiên cứu về trường hợp này vừa được đăng trên Obstetrics & Gynecology, phân tích dữ liệu trong nghiên cứu ATHENA, một nghiên cứu đa trung tâm rất lớn ở Hoa Kỳ với hơn 47.000 bệnh nhân (6). Nghiên cứu này tập trung phân tích nhóm phụ nữ từ 25 tuổi trở lên. Tất cả bệnh nhân đều được làm xét nghiệm tế bào học và HPV DNA định type nguy cơ cao. Soi CTC được thực hiện cho tất cả bệnh nhân có xét nghiệm tế bào học bất thường hoặc dương tính với các type HPV nguy cơ cao. Đối với các trường hợp soi CTC đầy đủ nhưng không quan sát thấy tổn thương sẽ được bấm sinh thiết ngẫu nhiên một mẫu ở vùng tiếp giáp biểu mô lát – trụ. Trong 7100 trường hợp được thực hiện bấm sinh thiết có 2839 trường hợp được bấm sinh thiết ngẫu nhiên, và có 2796 kết quả đủ điều kiện đánh giá. Kết quả giải phẫu bệnh lý cho thấy 90% (2,552) trường hợp là bình thường, 5.7% (163) trường hợp bị CIN 1, có 1.3% (36) trường hợp CIN 2, có 1.4% (41) trường hợp bị CIN 3 và 0.14% (4) trường hợp nặng hơn CIN 3. Như vậy, tổng cộng bấm sinh thiết ngẫu nhiên giúp chẩn đoán 20.9% (81/388, 95% [CI] 16.9–25.3%) trường hợp CIN 2+ và 18.9% (45/238, 95% CI 14.1–24.5%) trong toàn bộ dân số nghiên cứu từ 25 tuổi trở lên. Khi phân tích mối liên quan với tình trạng nhiễm HPV, kết quả cho thấy đối với các trường hợp nhiễm HPV 16 hay HPV 18 thì nguy cơ tuyệt đối cho việc phát hiện CIN 2+ và CIN 3+ khi bấm sinh thiết ngẫu nhiên trong dân số chung là 13.1% (40/305, 95% CI 9.8–17.4%) và 8.2% (25/305, 95% CI 5.6–11.8%). Trong khi đó, nguy cơ tuyệt đối ở nhóm 12 type HPV nguy cơ cao khác lần lượt là 3.5% (29/820, 95% CI 2.5–5%) và 1.7% (14/820, 95% CI 1.0–2.8%) thấp hơn rất nhiều so với 2 type HPV 16 và HPV 18.

Như vậy, việc bấm sinh thiết ngẫu nhiên có hiệu quả không? Câu trả lời của nghiên cứu này là có, với khoảng 20% tổn thương CIN 2, CIN 3 hay nặng hơn được phát hiện. Và đặc biệt có hiệu quả cao nhất ở nhóm nhiễm HPV 16 hay HPV 18.

Tuy nhiên, việc áp dụng bấm sinh thiết ngẫu nhiên cần phải hết sức cân nhắc và tùy thuộc vào từng tình

huống lâm sàng cụ thể. Bởi theo một nghiên cứu lớn ở Anh vừa được công bố trên BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, với các trường hợp kết quả xét nghiệm tế bào học có tế bào bất thường mức độ thấp, nếu kết quả soi CTC không phát hiện thấy hình ảnh bất thường thì nên tiếp tục theo dõi dù bệnh nhân dương tính với HPV nguy cơ cao. Bởi trong trường hợp này nguy cơ CIN 2+ cũng như CIN 3+ là rất thấp (7).

Ngoài ra, nghiên cứu ở trên này cũng cho ta thấy được những hạn chế của soi CTC tương tự như nhiều kết quả báo cáo trước đây. Trong tất cả những yếu tố liên quan đến hiệu quả của soi CTC, yếu tố con người và công tác đào tạo luôn được coi như là chìa khóa quan trọng nhất, bởi bác sỹ soi CTC chính là người trực tiếp tiếp xúc với bệnh nhân, đồng thời cũng là người đưa ra các quyết định chẩn đoán và xử trí (5, 8). Việc nâng cao công tác đào tạo sẽ góp phần giảm bớt phần nào số trường hợp đánh giá sai lệch về kết quả soi CTC, từ đó góp phần nâng cao hơn nữa hiệu quả của soi CTC.

3. Kết luận

Trong nỗ lực nhằm làm giảm gánh nặng do ung thư cổ tử cung gây ra, chúng ta dễ nhận thấy việc đẩy

mạnh bước dự phòng thứ cấp đóng vai trò hết sức quan trọng. Xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV được đầu tư nghiên cứu nhiều và ngày càng có nhiều tiến bộ vượt bậc. Tuy nhiên soi cổ tử cung với những ưu điểm đặc biệt vẫn duy trì được một vị trí quan trọng.

Với khuyến cáo bấm sinh thiết từ hai mẫu trở lên, thực tế lâm sàng ở nước ta có lẽ không quá xa lạ, bởi dù trước đây không có chứng cứ nhưng đa số các bác sỹ đều chọn lựa phương án này. Tuy nhiên, với trường hợp bấm sinh thiết ngẫu nhiên có lẽ cần cân nhắc khi áp dụng trong thực tế. Phù hợp với mỗi trường hợp lâm sàng cụ thể ta có thể chọn lựa việc theo dõi thêm, soi CTC hội chẩn với bác sỹ soi CTC nhiều kinh nghiệm hơn, đánh giá lại các kết quả tế bào học hay HPV của bệnh nhân...

Nhưng với tính chất phụ thuộc nhiều vào yếu tố con người cùng với việc chưa được cập nhật với những thay đổi, cải tiến trên thế giới nên hiệu quả của kỹ thuật soi CTC ở nước ta chưa cao. Qua bài viết này nhấn mạnh vai trò của yếu tố con người và của công tác đào tạo đóng vai trò then chốt trong việc nâng cao hiệu quả của kỹ thuật soi CTC trong công tác phòng chống ung thư CTC ở nước ta.

Tài liệu tham khảo

1. WHO. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice - Second edition.2014.

2. Bộ Y tế. Hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung. 2011.

3. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. Obstet Gynecol. 2006;108(2):264-72.

4. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. J Clin Oncol. 2015;33(1):83-9.

5. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. J Obstet Gynaecol Can.2012;34(12):1188-206.

6. Huh WK, Sideri M, Stoler M, Zhang G, Feldman R, Behrens CM. Relevance of Random Biopsy at the Transformation Zone When Colposcopy Is Negative. Obstetrics & Gynecology. 2014;124(4):670-8.

7. Cruickshank ME, Cotton SC, Sharp L, Smart L, Walker LG, Little J. Management of women with low grade cytology: how reassuring is a normal colposcopy examination? Bjog. 2015;122(3):380-6.

8. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. Cytopathology. 2009;20(1):5-16.

VAI TRÒ CỦA TỶ SỐ sFlt-1/PLGF
TRONG DỰ BÁO VÀ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Việt Nhân, Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thị, Vô Văn Đức, Trương Quang Vinh, Trần Mạnh Linh, Nguyễn Vũ Quốc Huy
Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: (1) Tổng kết một số nghiên cứu gần đây trong việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF để dự báo và chẩn đoán tiền sản giật (TSG), (2) kết quả thử nghiệm sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF trong theo dõi tiền sản giật tại Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Huế và (3) giới thiệu một chương trình “in house” chạy trên nền Excel để thuận lợi cho việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF trong theo dõi TSG trên lâm sàng.

Trong thử nghiệm sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF; Thiết kế nghiên cứu: sử dụng thuốc thử PLGF và sFlt-1 (Roche) với kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang trên được sử dụng để đánh giá tỷ số sFlt-1/PLGF. Các thai phụ không có triệu chứng TSG được sàng lọc TSG ở tuần thai 11 – 13+6 tình nguyện tham gia thử nghiệm. Tỷ số sFlt-1/PLGF được đánh giá ở quý 2 và tiếp tục theo dõi TSG đến cuối thai kỳ.

Kết quả: 71 thai phụ tham gia, tất cả đều có tỷ số sFlt-1/PLGF < 11, 60/71 (84,5%) thai phụ đánh giá tỷ số này trước 24 tuần thai. 29/71 thai phụ được theo dõi tới cuối thai kỳ, có tất cả 6 thai phụ có nguy cơ TSG ở quý 1 $\geq 1/100$ không xuất hiện TSG, trong số này có 5/6 thai phụ được điều trị dự phòng TSG, 1 thai phụ xảy ra TSG ở tuần thai 38 có tỷ số sFlt-1/PLGF ở tuần thai 21 là 3,02; nguy cơ TSG trong thai kỳ là 1/605.

Kết luận: tỷ số sFlt-1/PLGF trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong năm 2014, trước khi có công bố của H. Stepan và cs (2015) [9] trong việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF trên thực hành lâm sàng để chẩn đoán và theo dõi TSG do đó đã có đến 84,5% thai phụ được xét nghiệm trước 24 tuần thai và tất cả đều có tỷ số sFlt-1/PLGF < 11, dữ liệu này cùng với cỡ mẫu nhỏ nên chúng tôi chưa thể kết luận về vai trò của tỷ số sFlt-1/PLGF trong dự báo và chẩn đoán TSG.

1. Mở đầu

Tiền sản giật (TSG) xảy ra trong khoảng từ 2 – 8% thai kỳ và là nguyên nhân chính gây ra tử vong

Abstract

ROLE OF sFlt-1/PLGF RATIO FOR PREDICTION AND
DIAGNOSIS OF PRE-ECLAMPSIA

Objectives: (1) Summary the results of recent studies in implementation of the sFlt-1/PLGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia, (2) The results of using test sFlt-1/PLGF ratio in following up pre-eclampsia (PE) in the hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy and (3) introduce an “in house” program in Excel to facilitate the use of sFlt-1/PLGF ratio for monitoring pre-eclampsia in clinical practice.

The Pilot Study of sFlt-1/PLGF Ratio (2nd Objective), Study design: Elecsys sFlt-1 and PLGF (Roche) using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) technique were used to establish sFlt-1/PLGF ratio. Asymptomatic women who were screened PE at 11 – 13+6 gestational weeks volunteered for the study. sFlt-1/PLGF ratio was evaluated at second trimester and continued following up until the end of pregnancy.

Results: 71 women participated, all of them had sFlt-1/PLGF ratio < 11; 60/71 (84.5%) women assessed this ratio before 24 gestational weeks. 29/71 women were followed up until the end of pregnancy, in this group, 6 women who had risk of PE in first trimester $\geq 1/100$ did not onset PE but 5 in 6 women received preventive treatment of PE, 1 women had PE at 38 gestational weeks, she had sFlt-1/PLGF ratio 3.02 at 21 gestational weeks, risk of PE in pregnancy was 1/605.

Conclusion: sFlt-1/PLGF ratio in our study had been done in 2014 before having the Consensus statement of H. Stepan et al (2015) [9] in implementation of the sFlt-1/PLGF ratio for prediction and diagnosis of PE in clinical practice therefore we had 84,5% women got sFlt-1/PLGF ratio before 24 gestational weeks and the values of ratio under 11. This data, along with the small sample size made us could not conclude about the role of this ratio in prediction and diagnosis of PE.

và bệnh lý ở mẹ và giai đoạn chu sinh [7]. Các bằng chứng nghiên cứu cho thấy TSG có thể được chia thành hai nhóm: (1) nhóm TSG sớm, đòi hỏi phải cho

khởi sinh trước 34 tuần thai và (2) TSG muộn, phải cho khởi sinh ở 34 hoặc sau tuần thai [2]. Do TSG sớm kết hợp với một tỷ lệ tai biến cao trong sản khoa nên điều này đặt ra một yêu cầu là làm thế nào để có thể phát hiện sớm các thai kỳ có nguy cơ cao xảy ra TSG sớm để qua đó thực hiện các biện pháp cần thiết nhằm cải thiện chất lượng của bánh rau và giảm tỷ lệ TSG.

Để có thể dự báo TSG, việc sử dụng biện pháp kết hợp các thông tin từ các đặc điểm sinh lý của thai phụ, tiền sử mẹ thai phụ và gia đình, xung động mạch tử cung (ĐMTC), huyết áp trung bình, PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) và PLGF (placental growth factor) trong huyết thanh mẹ ở tuổi thai 11 đến 13⁺⁶ tuần để sàng lọc nguy cơ xảy ra TSG [6] trong quý 1 của thai kỳ đã được thực hiện thường quy tại một số cơ sở y tế. Tuy nhiên việc sàng lọc TSG ở quý 1 của thai kỳ vẫn cần tới các xét nghiệm hỗ trợ cho việc chẩn đoán và theo dõi tiến triển của TSG ở quý 2 và 3 của thai kỳ. Qua nhiều nghiên cứu, xét nghiệm đánh giá tỷ số sFlt-1/PLGF trong huyết thanh của thai phụ ở tuần thai từ 24 đến 37 đang dần trở thành một công cụ để chẩn đoán, dự báo và theo dõi diễn tiến của TSG [9]. Trong bài báo này chúng tôi điếm qua một số nghiên cứu gần đây trong việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF để dự báo và chẩn đoán TSG, kết quả sử dụng tỷ số này trong theo dõi tiền sản giật tại Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Huế và giới thiệu một chương trình “in house” chạy trên nền Excel để việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PLGF trong theo dõi TSG trên lâm sàng thuận lợi hơn.

2. Vai trò của sFlt-1 (Soluble Fms-like tyrosine kinase -1) VÀ PLGF (Placental Growth Factor) trong tiền sản giật [14][4]

PLGF (Placental Growth Factor: Yếu tố phát triển rau thai), bản chất là một glycoprotein đime được glycosyl hóa, thuộc nhóm các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor). PLGF gắn với thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô-mạch máu 1 trong thai kỳ và được tổng hợp trong các đơn bào nuôi gai rau và ngoài gai rau. PLGF vừa có chức năng sinh mạch máu (vasculargenetic) và tái tạo mạch máu (angiogenetic) và được cho là đã đóng góp vào sự thay đổi trong quá trình tái tạo mạch máu từ dạng phân nhánh thành dạng không phân nhánh nhằm kiểm soát sự mở rộng hệ thống mạng lưới mao mạch. Khả năng tái tạo mạch máu của PLGF được cho là có một vai trò nhất định trong thai kỳ bình thường do đó những thay đổi trong nồng độ của PLGF hoặc thụ thể ức chế PLGF được cho là có liên quan đến khả năng xảy ra TSG

[8]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy TSG đi kèm với việc giảm sản xuất PLGF của bánh rau và nồng độ của PLGF trong huyết thanh mẹ giảm trong các giai đoạn lâm sàng của TSG. Đã có những bằng chứng cho thấy sự sụt giảm PLGF xảy ra trước khi khởi phát TSG xảy ra trong cả quý 1 và 2 của thai kỳ [18] [5].

sFlt-1 là 1 chất kháng tái tạo mô mạch máu (anti angiogenetic) dạng hòa tan thuộc thụ thể VEGF (Vascular endothelial growth factor: yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu) týp 1. sFlt-1 được hình thành từ receptor Flt-1, một receptor nội mạch cho cả VEGF và PLGF. Thành phần của sFlt-1 chỉ gồm một cấu phần (domain) của Flt-1 gắn với phối tử (ligand) ngoại bào nhưng không có các cấu phần tín hiệu nội bào và xuyên màng. sFlt-1 lưu chuyển tự do trong huyết thanh, gắn và trung hòa hoạt tính của VEGF và PLGF trong huyết thanh. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng nồng độ của sFlt-1 ở các thai phụ bị tiền sản giật so với nhóm đối chứng.

Đã có nhiều nghiên cứu bệnh chứng [11] và nghiên cứu theo thời gian (prospective study) [13] đã nhấn mạnh đến vai trò của việc đo lường nồng độ của sFlt-1 và PLGF trong máu ngoại vi của thai phụ như là một xét nghiệm dự báo cũng như chẩn đoán tiền sản giật. Nghiên cứu Stefan Verlohren và cs (2013) [17] cho thấy tỷ số sFlt-1/PLGF là một công cụ tin cậy để đánh giá TSG.

3. Chẩn đoán và theo dõi tiền sản giật dựa trên tỷ số sFlt-1/PLGF

Về mặt cơ chế bệnh sinh, TSG được cho là hậu quả của sự mất cân bằng giữa các protein tân tạo mạch máu (angiogenic) và kháng tân tạo mạch máu (antiangiogenic). Các nghiên cứu gần đây trên nhóm thai phụ có biểu hiện tăng HA nhằm mục đích xác định nhóm thai phụ sẽ bị TSG nặng cần phải khởi sinh sau từ 1 đến 4 tuần cho thấy tỷ số sFlt-1/PLGF có giá trị trong việc xác định nhóm thai phụ sẽ xuất hiện TSG với độ chính xác cao [3].

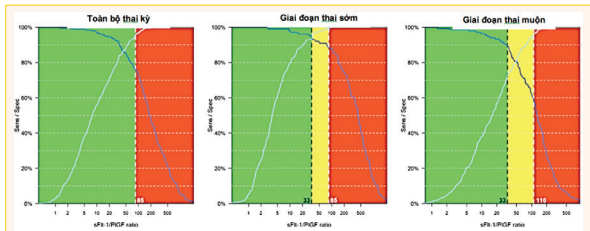
Nghiên cứu của Stefan Verlohren và cs (2013) [17] đưa ra ngưỡng đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PLGF trong chẩn đoán TSG với ngưỡng cho giai đoạn thai sớm (20⁺⁰ đến 33⁺⁶ tuần) và giai đoạn thai muộn (34⁺⁰ tuần đến khi sinh). Với mỗi giai đoạn của thai kỳ, 2 ngưỡng tỷ số được xác lập nhằm xác định vùng nghi ngờ và vùng có giá trị chẩn đoán, ngưỡng tỷ số thứ nhất tập trung vào độ nhạy cao và tỷ số thứ hai tập trung vào độ đặc hiệu cao.

- Trong giai đoạn từ 20⁺⁰ đến 33⁺⁶ tuần thai, ngưỡng ≤ 33 và ≥ 85 cho độ nhạy/độ đặc hiệu lần lượt là 95% và 94% và 88% và 99,5%.

- Tỷ số sFlt-1/PlGF ≤ 33 cho tỷ số khả dĩ âm (negative likelihood) thấp nhất (0,05; 95% CI: 0,02–0,13), trong khi đó tỷ số ≥ 85 cho tỷ số khả dĩ dương (positive likelihood) cao nhất (176; 95% CI: 24,88–0,13). Sau 34⁺⁰ tuần thai, ngưỡng ≤ 33 và ≥ 115 cho độ nhạy/độ đặc hiệu lần lượt là 89,6% và 73,1%; 58,2% và 95,5%.

- Tỷ số sFlt-1/PlGF ≤ 33 cho tỷ số khả dĩ âm thấp nhất (0,14; 95% CI: 0,09–0,24), trong khi đó tỷ số ≥ 110 cho tỷ số khả dĩ dương cao nhất (13; 95% CI: 7,34–23,0)

Sự thuận tiện và đơn giản trong việc xác lập tỷ số sFlt-1/PlGF trên lâm sàng cùng với việc sử dụng 2 mức ngưỡng thay vì chỉ một ngưỡng cho phép phản ánh tốt hơn bệnh sinh của TSG. Thiết lập 2 mức ngưỡng đặc hiệu cho hai giai đoạn thai sớm và thai muộn giúp xác lập được mức nguy cơ cao (vùng màu đỏ trên biểu đồ Gerhard), nguy cơ thấp (vùng xanh lục) và vùng nghi ngờ (màu vàng) trong mỗi giai đoạn mang thai làm tăng tính chính xác của việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF trong chẩn đoán và theo dõi TSG qua đó làm giảm nguy cơ tử vong và bệnh lý của mẹ và thai (Hình 1).



Hình 1: Biểu đồ Gerhard minh họa các giới hạn quyết định TSG trên cơ sở xác định ngưỡng và vùng nghi ngờ. Đường xanh lam nhạt minh họa độ nhạy, đường xanh lam đậm minh họa độ đặc hiệu. Hình bên trái: Vị trí của ngưỡng 85 trên biểu đồ cho toàn bộ thai kỳ. Hình giữa: Ngưỡng cắt cho giai đoạn thai sớm. Hình phải: Ngưỡng cắt cho giai đoạn thai muộn. Vùng màu xanh lục ở phía dưới ngưỡng: nguy cơ thấp; vùng màu đỏ: nguy cơ cao; vùng màu vàng: nguy cơ trung gian.

Tuy nhiên nghiên cứu kiểu bệnh chứng của Stefan Verlohren và cs không cho phép tính các giá trị dự báo dương tính dương và âm, kết quả chỉ áp dụng cho các trường hợp đơn thai mà không thể dùng trong các trường hợp đa thai. Một hạn chế khác là nghiên cứu được thực hiện ở Châu Âu với đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người da trắng do đó có thể ở những chủng tộc khác, ở những quần thể khác với tỷ lệ mắc TSG khác kết quả nghiên cứu sẽ thay đổi do đó cần có nhiều nhiều nghiên cứu hơn để làm sáng tỏ những điểm này.

Martin Hunt và cs (2014) [15] giới thiệu quy trình nghiên cứu tiến cứu trên nhiều trung tâm y khoa để đánh giá về dự báo kết quả ngắn hạn ở những thai phụ nghi ngờ TSG nhằm cung cấp bằng chứng toàn diện về sự chính xác của tỷ số sFlt-1/PlGF trong việc dự báo ngắn hạn hội chứng tiền sản giật/sản giật /HELLP. Đánh giá tiềm năng làm giảm tần số của các

kết cục thai kỳ bất lợi cho cả mẹ và thai và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe liên quan đến việc nhập viện không cần thiết của các thai phụ nghi ngờ TSG.

Bảng 1. Ngưỡng tỷ số sFlt-1/PlGF là 38 ở khoảng tin cậy 95% cho kết quả giá trị dự báo âm (NPV: negative predictive value) giá trị dự báo dương (PPV: positive predictive value), độ nhạy và độ đặc hiệu

Giá trị dự báo của tỷ số sFlt-1/PlGF 38, %(95% CI)		
	Loại trừ TSG trong vòng 1 tuần	Khả năng xảy ra TSG trong vòng 4 tuần
NPV	99.1 (98.2–99.6)	94.9 (93.1–96.3)
PPV	16.7 (12.3–21.9)	38.6 (32.6–45.0)
Độ nhạy	85.7 (72.8–94.1)	70.3 (61.9–77.8)
Độ đặc hiệu	79.1 (76.5–81.6)	83.1 (80.5–85.5)

Harald Zeisler và cs (2014) [10] căn cứ trên đề cương nghiên cứu của Martin Hunt và cs. đã đưa ra kết quả nghiên cứu với tỷ lệ lưu hành TSG trong nhóm nghiên cứu là 19%, ngưỡng thích hợp của tỷ số sFlt-1/PlGF là 38 cho tất cả các tuổi thai từ 24 – 37 tuần. Với giá trị dự báo âm (NPV: negative predictive value) >96% cho phép khẳng định loại bỏ khả năng xảy ra TSG trong vòng 1 tuần (95% CI: 97,9 – 99,9%), giá trị dự báo dương (PPV: positive predictive value) >25% cho phép khẳng định xảy ra TSG trong vòng 4 tuần với khoảng tin cậy 95% (28,4– 45,7%), trên tổng số 1050 đối tượng nghiên cứu với ngưỡng tỷ số sFlt-1/PlGF là 38 ở khoảng tin cậy 95% cho kết quả giá trị dự báo âm giá trị dự báo dương, độ nhạy và độ đặc hiệu được trình bày trong bảng 1.

Qua nghiên cứu các tác giả đi đến kết luận: với ngưỡng 38 của tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị để loại trừ TSG trong vòng 1 tuần và khả năng xảy ra TSG trong vòng 4 tuần ở các thai phụ nghi ngờ TSG ở tuổi thai 24 – 37 tuần và dự đoán kết cục xấu của thai nhi.

H. Stepan và cs (2015) [9] nhấn mạnh tiềm năng của tỷ số sFlt-1/PlGF trong việc trở thành một công cụ bổ sung để quản lý TSG. Các tác giả đã đưa ra một công bố đồng thuận trong hướng dẫn thực hành lâm sàng việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF trong chẩn đoán và dự báo TSG, giúp các nhà thực hành lâm sàng quyết định “khi nào?” và “ở thai phụ nào?” sẽ cần thực hiện xét nghiệm sFlt-1 và PlGF, cũng như các thực hành cần thiết dựa trên kết quả phân tích tỷ số sFlt-1/PlGF trên các đối tượng thai phụ có dấu hiệu hoặc triệu chứng của TSG hoặc có nguy cơ cao bị TSG.

Công bố nay nhằm mục tiêu áp dụng thuật toán đánh giá nguy cơ xảy ra TSG trên

2 nhóm đối tượng khác nhau:

- Nhóm 1: Bao gồm các phụ nữ đã có dấu hiệu và triệu chứng TSG theo các tiêu chuẩn chẩn đoán TSG của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa kỳ (ACOG, 2013) [16] (Bảng 2) và các phụ nữ có các biểu hiện nghi ngờ TSG [12] (Bảng 3).

- Nhóm 2: Các phụ nữ có nguy cơ cao xảy ra TSG nhưng không có triệu chứng, nhóm này bao gồm:

+ Những phụ nữ có các tiêu chuẩn đã được xác lập kết hợp với việc tăng nguy cơ xảy ra TSG.

+ Những phụ nữ đã được xác định có nguy cơ dựa trên kết quả đánh giá Doppler xung ĐMTC.

+ Những phụ nữ cảm thấy có sự gia tăng nguy cơ xảy ra TSG.

Như vậy các thai phụ tham gia sàng lọc TSG ở tuần thai 11– 13⁺⁶ nếu không có triệu chứng nhưng có nguy cơ cao xảy ra TSG sớm, muộn hoặc tăng HA thai kỳ có thể được xem như thuộc về nhóm 2.

Các tác giả cũng nhấn mạnh một số điểm chính yếu:

1. Tỷ số sFlt-1/PlGF không được coi như là một test sàng lọc.

2. Tỷ số sFlt-1/PlGF không thay thế các kỹ thuật khác để theo dõi các bệnh nhân có nguy cơ cao.

3. Các quyết định liên quan đến việc khởi sinh không được dựa trên chỉ một mình tỷ số sFlt-1/PlGF, mà luôn được thực hiện dựa trên việc đánh giá phối hợp giữa các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng và các kỹ thuật đã được thiết lập khác.

4. Các ngưỡng được sử dụng trong bản công bố này chỉ áp dụng cho tỷ số sFlt-1/PlGF sử dụng xét nghiệm Elecsys sFlt-1 và PlGF (Roche).

H. Stepan và cs đã đưa ra hướng dẫn sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF trong thực hành lâm sàng như là một công cụ để chẩn đoán và dự báo TSG chứ không phải là một công cụ sàng lọc để theo dõi diễn tiến của TSG và thời điểm tối ưu để bắt đầu đo tỷ số sFlt-1/PlGF trong nhóm thai phụ không có triệu chứng TSG nhưng có nguy cơ cao là từ 24 đến 26 tuần thai.

Dựa trên ngưỡng tỷ số sFlt-1/PlGF các tác giả chia thành 3 nhóm với giá trị tư vấn của từng ngưỡng như sau:

(1) sFlt-1/PlGF < 38: có nhiều khả năng không xảy ra TSG nhất trong tối thiểu 1 tuần.

- Cho phép loại trừ khả năng TSG trong vòng tối thiểu 1 tuần, không kể tuổi thai.

- Thai phụ có thể yên tâm về tình trạng TSG đã được loại trừ trong ít nhất 1 tuần nhưng không phải cho toàn bộ thai kỳ và do đó cần xem xét việc đánh giá tỷ số này định kỳ.

- Việc tiếp tục quản lý TSG sẽ tùy thuộc quyết định của bác sĩ.

(2) sFlt-1/PlGF > 85 (tiền sản giật sớm) hoặc > 110 (tiền sản giật muộn): có rất nhiều khả năng xảy ra TSG hoặc các dạng suy bánh rau khác.

- Khả năng xảy ra TSG hoặc rối loạn liên quan tới bất thường của bánh rau rất cao, cần thực hiện việc quản lý TSG cho thai phụ theo hướng dẫn.

Bảng 2. Các tiêu chuẩn chẩn đoán TSG của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa kỳ (ACOG, 2013)

Huyết áp	HA tâm thu ≥ 140 mmHg HOẶC HA tâm trương ≥ 90 mmHg ở hai lần đo cách nhau ít nhất 4 giờ sau 20 tuần thai ở thai phụ trước đó có HA bình thường. HA tâm thu ≥ 160 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 110 mmHg, tình trạng tăng HA cần được khẳng định (trong vài phút) để điều trị kịp thời.
và	
Protein niệu	≥ 300 mg khi đánh giá trên lượng nước tiểu thu được trong 24 giờ (hoặc ngoại suy từ lượng nước tiểu được thu thập định lượng theo thời gian) Hoặc Tỷ số Protein/Creatinine $\geq 0,3$ (đo theo đơn vị mg/dL) Que thử cho kết quả 1+ (chỉ nên sử dụng khi không có sẵn các phương pháp định lượng khác)
HOẶC Trong trường hợp không có protein niệu, Tình trạng tăng HA mới khởi phát đi kèm với một trong những biểu hiện dưới đây:	
Giảm tiểu cầu	Tiêu cầu $<100.000/\text{microliter}$
Suy thận	Nồng độ creatinine huyết thanh $> 1,1$ mg/dL hoặc tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh khi không có các bệnh thận khác
Suy giảm chức năng gan	Tăng nồng độ các enzym transaminase gấp hai lần nồng độ bình thường
Phù phổi	
Các triệu chứng liên quan đến thị giác và não	

- Trường hợp tăng quá cao tỷ số sFlt-1/PlGF (>655 ở tuổi thai $< 34^{+0}$ tuần; > 201 ở tuổi thai $\geq 34^{+0}$ tuần): xem xét nhu cầu khởi sinh trong vòng 48 giờ.

- Nếu < 34 tuần thai, cần giám sát chặt chẽ và bắt đầu sử dụng corticoid trước sinh để tăng cường sự trưởng thành phổi thai nhi.

- Tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ, dựa trên mức độ nghiêm trọng, đánh giá lại tỷ số sFlt-1/PlGF sau từ 2 đến 4 ngày để xác định xu hướng diễn tiến và theo dõi.

- Tần số thực hiện xét nghiệm có thể được điều chỉnh cho phù hợp với tình trạng lâm sàng và diễn biến của tỷ số sFlt-1/PlGF.

Bảng 3. Các biểu hiện nghi ngờ khả năng xảy ra TSG trên lâm sàng

Có các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng dưới đây:	
- Xuất hiện tăng huyết áp tiên phát - Tình trạng tăng huyết áp sản có trở nên nghiêm trọng hơn - Xuất hiện protein niệu tiên phát - Tình trạng protein niệu sản có trở nên nghiêm trọng hơn	
Có một hoặc một số dấu hiệu gợi ý TSG dưới đây:	
Có các triệu chứng liên quan đến TSG:	
- Đau vùng thượng vị - Phù quá mức (vùng mặt, bàn tay, bàn chân) - Nhức đầu - Xuất hiện các rối loạn thị giác - Tăng cân đột ngột (>1kg/tuần ở quý III của thai kỳ)	
Có các kết quả xét nghiệm liên quan đến TSG:	
- Tiểu cầu giảm - Tăng men gan - Nghi ngờ thai kém phát triển trong tử cung - Doppler động mạch tử cung bất thường (mean PI>95th centile ở quý II và/hoặc khuyết tâm trương hai bên)	

- Thai phụ có tỷ số sFIt-1/PIGF bất thường nên được xem như đã nghi ngờ TSG và cần có sự theo dõi thích hợp.

(3) sFIt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (tiền sản giật sớm) hoặc 38 - 110 (tiền sản giật muộn): không có chẩn đoán xác định TSG nhưng có khả năng xuất hiện TSG cao trong vòng 4 tuần.

- Tỷ số sFIt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (TSG sớm) hoặc 38 - 110 (TSG muộn) cung cấp thêm thông tin cho những thai phụ có nguy cơ cao hoặc trung bình xảy ra TSG trong vòng 4 tuần. Hiện trạng TSG hoặc rối loạn liên quan đến bánh rau có thể được loại trừ tuy nhiên thai phụ vẫn còn nguy cơ (đặc biệt đối với nhóm khởi bệnh sớm).

- Khởi bệnh sớm: Xem xét việc theo dõi tỷ số sFIt-1/PIGF trong 1 – 2 tuần, tùy theo tình trạng lâm sàng của thai phụ để tiến hành việc điều trị phù hợp.

- Khởi bệnh muộn: Tỷ số trung gian của sFIt-1/PIGF gợi ý sắp xảy ra rối loạn chức năng bánh rau. Xem xét hạ ngưỡng để khởi phát chuyển dạ.

- Thai phụ có tỷ số sFIt-1/PIGF bất thường nên được xem như đã nghi ngờ TSG và cần có sự theo dõi thích hợp.

- Hiện vẫn chưa có đề xuất liên quan đến khoảng cách giữa 2 lần xét nghiệm để theo dõi tỷ số sFIt-1/PIGF.

Có thể thấy các kết quả nghiên cứu trong những công bố gần đây cho thấy giá trị của tỷ số sFIt-1/PIGF trong chẩn đoán và theo dõi những bệnh nhân có nguy cơ mắc các rối loạn liên quan đến bánh rau bao gồm TSG, hội chứng HELLP, thai chậm phát triển trong tử cung và thai lưu. Việc đánh giá tỷ số sFIt-1/PIGF có thể sẽ trở thành một công cụ bổ sung trong quản lý nhóm rối loạn này, trong đó chủ yếu là TSG. Việc đo lặp lại tỷ số này đã được đề xuất thực hiện để cải thiện việc đánh giá nguy cơ cho riêng từng cá nhân.

Công bố này của các tác giả nhằm tới mục tiêu đưa ra hướng dẫn thực hành lâm sàng đối với tỷ số sFIt-1/PIGF trong quản lý hiệu quả thai phụ có khả năng xảy ra TSG. Các tác giả nhất trí việc sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF có thể giúp tối ưu hóa việc chăm sóc sức khỏe thông qua việc cải thiện biện pháp quản lý các thai phụ nghi ngờ TSG. Theo các tác giả khi sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF trên lâm sàng cần lưu ý các điểm sau:

- Không thể tránh được hoàn toàn các biến chứng ở mẹ nhưng các phụ nữ có nguy cơ cao có thể được nhập viện theo dõi.

- Hiện vẫn chưa có cơ sở dữ liệu chứng minh sự hữu ích của tỷ số sFIt-1/PIGF trong việc tránh các biến chứng cho mẹ.

- Hiện không có cơ sở dữ liệu cho thấy kết quả ở mẹ tốt hơn trước đây nhờ sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF.

- Hiện chưa có các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm tra để xác định sự hữu ích của tỷ số sFIt-1/PIGF đối với kết quả của mẹ hoặc thai.

- Xét nghiệm nên được chỉ định đúng đối tượng (nhóm có nguy cơ cao), nguồn lực và điều kiện kinh tế cũng cần phải được xem xét.

4. Thử nghiệm ứng dụng tỷ số sFIt-1/PIGF

Do điều kiện hạn chế nên trong năm 2014 chúng tôi đã thực hiện thử nghiệm ứng dụng chỉ số sFIt-1/PIGF trên một nhóm hạn chế thai phụ tình nguyện.

4.1. Sinh phẩm và kỹ thuật phân tích

Thuốc thử PIGF và sFIt-1 của Roche được sử dụng để thực hiện xét nghiệm Elecsys PIGF kết hợp với Elecsys PIGF để đánh giá tỷ số sFIt-1/PIGF. Xét nghiệm được thực hiện trên thiết bị phân tích miễn dịch cobas e 601 trên hệ thống Cobas 6000 với kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang tại Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm của Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế

4.2. Phương pháp thử nghiệm

Các thai phụ không có triệu chứng TSG đã tham gia sàng lọc TSG tại đơn vị Tiền sản của Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế ở tuần thai 11 – 13⁺6 được giới thiệu tiếp tục tham gia xét nghiệm đánh giá tỷ số sFIt-1/PIGF vào quý 2 và được tiếp tục theo dõi các dấu hiện TSG cho đến cuối thai kỳ.

Tỷ số sFIt-1/PIGF, diễn tiến của TSG của từng thai phụ được đối chiếu với nguy cơ TSG sớm, TSG toàn thai kỳ và tăng HA thai kỳ ở các ngưỡng nguy cơ $\geq 1/50$; $\geq 1/100$; $\geq 1/150$ và $<1/150$ căn cứ trên kết quả sàng lọc TSG của thai phụ ở tuần thai 11 – 13⁺6 theo chương trình sàng lọc của FMF (Fetal Medicine Foundation, Anh) version 2.3 dựa trên các đặc điểm của thai phụ, huyết áp trung bình, Doppler động mạch tử cung và kết quả xét nghiệm miễn dịch PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) trong huyết thanh.

4.3. Kết quả

Đã có 71 thai phụ tình nguyện tham gia thử nghiệm. Đặc điểm tuổi thai, giá trị sFIt-1, PIGF và tỷ số sFIt-1/PIGF của các thai phụ này được trình bày trong bảng 4:

Bảng 4. Đặc điểm tuổi thai và kết quả xét nghiệm sFIt-1 và PIGF và tỷ số sFIt-1/PIGF (n = 71)					
Đặc điểm	Cao nhất	Thấp nhất	Trung bình	Trung vị	SD
Tuổi thai	34	19	22,6	27,8	2,95
sFIt-1	5071	580,4	1921,4	1769	971,2
PIGF	2030	199,4	609,3	503,7	351,9
Ratio sFIt-1/PIGF	10,8	0,8	3,81	3,25	2,37

Trong đó chỉ có 1 thai phụ làm xét nghiệm này ở 34 tuần thai với tỷ số sFIt-1/PIGF là 7,9 (sFIt-1: 5071; PIGF: 640,6), 60/71 thai phụ thực hiện xét nghiệm này trước 24 tuần thai và 11/71 thai phụ thực hiện xét nghiệm từ 24 tuần đến tuần 29.

Trong số 71 thai phụ làm xét nghiệm sFIt-1 và PIGF chỉ có 29 thai phụ theo dõi được tới tận cuối thai kỳ với các đặc điểm tuổi thai, giá trị sFIt-1, PIGF và tỷ số sFIt-1/PIGF được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Đặc điểm tuổi thai và kết quả xét nghiệm sFIt-1 và PIGF và tỷ số sFIt-1/PIGF của 29 thai phụ được theo dõi					
Đặc điểm	Cao nhất	Thấp nhất	Trung bình	Trung vị	SD
Tuổi thai	34	20	22,2	22	2,4
sFIt-1	5071	643	2129,5	1960	1086,5
PIGF	1786	199,4	593,7	520,7	332,7
Ratio sFIt-1/PIGF	10,8	0,9	4,3	3,47	2,4

Trong số 29 thai phụ được theo dõi tới cuối thai kỳ có 27/29 thai phụ xét nghiệm sFIt-1 và PIGF trước 24 tuần thai, 1 thai phụ xét nghiệm lúc 24 tuần thai và 1 thai phụ xét nghiệm lúc 34 tuần thai. Nguy cơ TSG sớm, TSG toàn thai kỳ và tăng HA thai kỳ tính theo chương trình FMF (version 2.3) ở các ngưỡng $\geq 1/50$; $\geq 1/100$; $\geq 1/150$ và $<1/150$ của 29 thai phụ được theo dõi được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Nguy cơ TSG sớm, TSG toàn thai kỳ và tăng HA thai kỳ tính theo chương trình FMF (version 2.3) ở các ngưỡng $\geq 1/50$; $\geq 1/100$; $\geq 1/150$ và $<1/150$ ở 29 thai phụ được theo dõi			
Nguy cơ	TSG sớm (%)	TSG toàn thai kỳ (%)	Tăng HA thai kỳ (%)
$\geq 1/50$	3/29 (10,3)	4/29 (13,8)	6/29 (20,7)
$\geq 1/100$	3/29 (10,3)	6/29 (20,7)	7/29 (24,1)
$\geq 1/150$	3/29 (10,3)	6/29 (20,7)	14/29 (48,3)
$<1/150$	26/29 (89,7)	23/29 (79,3)	15/29 (51,7)

Trong số các thai phụ TSG toàn thai kỳ có ngưỡng nguy cơ $\geq 1/100$ được lấy mẫu để xét nghiệm tỷ số sFIt-1/PIGF ở tuần thai 21 (2 thai phụ) và tuần thai 22 (4 thai phụ) đều không xảy ra TSG. 1 thai phụ xuất hiện TSG ở tuần thai thứ 38 với tỷ số sFIt-1/PIGF làm ở tuần thai thứ 21 là 3,02; (sFIt-1: 1931; PIGF: 639,6), kết quả dự báo nguy cơ tiền sản giật ở 12 tuần thai của thai phụ này cho nguy cơ TSG sớm là 1/5714, TSG trong thai kỳ là 1/605 và nguy cơ tăng HA thai kỳ là 1/180.

4.4. Bàn luận

Trong số 6 thai phụ có ngưỡng nguy cơ TSG $\geq 1/100$, đã không có thai phụ nào xảy ra TSG tuy nhiên 5 trong số 6 thai phụ đã được điều trị dự phòng TSG làm chúng tôi khó bàn luận về kết quả này.

Việc thực hiện xét nghiệm sFIt-1/PIGF trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong năm 2014, trước khi có hướng dẫn của H. Stepan và cs (2015) [9] trong việc sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF trên thực hành lâm sàng để chẩn đoán và theo dõi TSG do đó đã có

đến 84,5% thai phụ (60/71) được xét nghiệm trước 24 tuần thai và tất cả đều có tỷ số sFIt-1/PIGF < 11 . Kết quả xét nghiệm tỷ số sFIt-1/PIGF quá sớm so với thời điểm xảy ra TSG ở thai phụ bị TSG do đó không có giá trị trong chẩn đoán hay theo dõi TSG. Hơn nữa thử nghiệm được thực hiện chỉ trên 71 thai phụ vớ 29 thai phụ theo dõi được tới cuối thai kỳ do đó

Trước 2015, do chưa có hướng dẫn đầy đủ việc sử dụng tỷ số này nên nhiều nhà thực hành lâm sàng vẫn coi đây là một tỷ số có ý nghĩa sàng lọc hơn là một chỉ số có giá trị trong theo dõi diễn tiến của TSG. Mặt khác tại Việt Nam xét nghiệm sFIt-1 và PIGF chưa phổ biến nên tỷ số sFIt-1/PIGF chỉ thực hiện hạn chế trong phạm vi nghiên cứu [1]. Từ 2015, H. Stepan và cs [9] đã làm rõ quy trình sử dụng tỷ số này để chẩn đoán và theo dõi diễn tiến của TSG, do đó hy vọng trong thời gian tới việc sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF trong chẩn đoán và theo dõi diễn tiến TSG sẽ trở nên phổ biến hơn. Tuy nhiên trong thực tiễn việc đọc các hướng dẫn này để phục vụ trên lâm sàng cũng khá mất nhiều thời gian và dễ nhầm lẫn do đó chúng tôi thiết kế một chương trình “in house” trên nền Excel để theo dõi TSG dựa trên tỷ số sFIt-1/PIGF căn cứ trên hướng dẫn của H. Stepan và cs để thuận tiện cho công việc của các nhà lâm sàng với hy vọng khi xét nghiệm tỷ số sFIt-1/PIGF trở nên phổ biến trong thời gian tới, chương trình này sẽ trở nên hữu ích khi phối hợp với các biện pháp khác để theo dõi TSG nhất là ở thời điểm từ 24 tuần thai trở về sau.

4.5. Kết luận

Do thử nghiệm sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF trong theo dõi TSG chỉ được thực hiện trong một nhóm nhỏ thai phụ, đa số (84,5%) đánh giá tỷ số này trước tuần thai 24 nên giá trị trong chẩn đoán và dự báo TSG khó có thể đánh giá. Hướng dẫn của H. Stepan và cs (2015) [9] đã mở ra hướng mới trong công tác chẩn đoán và theo dõi TSG bằng tỷ số sFIt-1/PIGF.

5. Chương trình “in house” trong theo dõi tiền sản giật dựa trên tỷ số sFIt-1/plgf

Dựa trên hướng dẫn của H. Stepan và cs (2015) [9], để tạo thuận lợi cho các bác sĩ lâm sàng khi theo dõi và chỉ định xét nghiệm sFIt-1 và PIGF ở các thai phụ thuộc 2 nhóm cần theo dõi TSG chúng tôi dựa trên nền các tiện ích của chương trình Excel để viết một chương trình kiểu “in house” để giúp việc sử dụng tỷ số sFIt-1/PIGF trên lâm sàng trở nên đơn giản hơn.

Chương trình được thiết kế trên một tệp bảng tính của Excel với tên “sFIt-1 PIGF Ratio” để theo dõi TSG. Trên bảng này có các nút chức năng để in ấn và xóa dữ

liệu cho từng thai phụ. Bảng “sFlt-1 PIGF Ratio” được chia làm 2 cột. Cột 1 ghi các thông tin cần thu thập, cột 2 được thiết kế dựa trên nền Excel để phân tích thông tin, trên mỗi hàng tương ứng được format để nhập các dữ liệu phù hợp như trình bày dưới đây (Bảng 7):

Bảng 7. Nội dung của bảng tính “sFlt-1 PIGF Ratio”	
THÔNG TIN THAI PHỤ	
CODE:	“Số”
Họ:	“text”
Tên thai phụ:	“text”
Địa chỉ:	“text”
Số điện thoại:	“text”
Ngày sinh:	“dd/mm/yyyy”
Chứng tộc:	List box: “Da đen”; “Đông Á”; “Lai”
Có thai lần đầu:	List box: “Có”; “Không”
Đơn thai/Song thai:	Đơn thai
CÁC DẤU HIỆU NGHI NGỜ TSG	
Có các dấu hiệu hoặc triệu chứng nào dưới đây không?	
Xuất hiện tăng huyết áp tiền phát (*):	List box: “Có”; “Không”
Tình trạng tăng huyết áp sẵn có trở nên nghiêm trọng hơn:	List box: “Có”; “Không”
Xuất hiện protein niệu tiền phát:	List box: “Có”; “Không”
Tình trạng protein niệu sẵn có trở nên nghiêm trọng hơn:	List box: “Có”; “Không”
Có các triệu chứng liên quan đến TSG nào dưới đây không?	
Đau vùng thượng vị:	List box: “Có”; “Không”
Phù quá mức (vùng mặt, bàn tay, bàn chân):	List box: “Có”; “Không”
Nhức đầu:	List box: “Có”; “Không”
Xuất hiện các rối loạn thị giác:	List box: “Có”; “Không”
Tăng cân đột ngột (>1kg/tuần ở quý III của thai kỳ):	List box: “Có”; “Không”
Có các kết quả xét nghiệm liên quan đến TSG nào dưới đây không?	
Tiểu cầu giảm:	List box: “Có”; “Không”
Tăng men gan:	List box: “Có”; “Không”
Nghi ngờ thai kém phát triển trong tử cung:	List box: “Có”; “Không”
Doppler động mạch tử cung bất thường (mean PI>95th centile ở quý II và/hoặc khuyết tâm trương hai bên)	List box: “Có”; “Không”
CÁC DẤU HIỆU TSG	
HA tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg	List box: “Có”; “Không”
Tỷ số Protein/Creatinine ≥ 0,3 (đo theo đơn vị mg/dL) hoặc que thử cho kết quả 1+	List box: “Có”; “Không”
Tiểu cầu <100.000/microliter	List box: “Có”; “Không”
Nồng độ creatinine huyết thanh > 1,1 mg/dL	List box: “Có”; “Không”
Tăng nồng độ các enzym transaminase gấp hai lần	List box: “Có”; “Không”
Phù phổi	List box: “Có”; “Không”
Các triệu chứng về thị giác và não	List box: “Có”; “Không”
CÓ NGUY CƠ CAO TSG NHƯNG KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG (Dựa trên kết quả sàng lọc TSG ở tuần thai 11 - 13 ^w). Thời điểm tối ưu để bắt đầu đánh giá tỷ số sFlt-1/PIGF ở nhóm bệnh nhân này: 24 - 26 tuần thai	
Nguy cơ cao TSG sớm:	List box: “Có”; “Không”
Nguy cơ cao TSG muộn:	List box: “Có”; “Không”
Nguy cơ cao bị rối loạn HA trong thai kỳ:	List box: “Có”; “Không”
KẾT QUẢ SIÊU ÂM VÀ XÉT NGHIỆM	
Ngày siêu âm:	“dd/mm/yyyy”
Đường kính lưỡng đỉnh (BPD):	“number” 0.0
Ngày lấy mẫu xét nghiệm:	“dd/mm/yyyy”
sFlt-1 (pg/mL):	“number” 0.0
PIGF (pg/mL):	“number” 0.0
KẾT QUẢ	
Có các dấu hiệu nghi ngờ TSG không?	Sử dụng hàm IF và AND. - Nếu có một trong các dấu hiệu nghi ngờ TSG sẽ xuất hiện “Có” nếu không có dấu hiệu nào sẽ xuất hiện “KHÔNG”
Có dấu hiệu TSG không?	Sử dụng hàm IF, OR và AND - Nếu có “HA tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg” và “Tỷ số Protein/Creatinine ≥ 0,3 (đo theo đơn vị mg/dL) hoặc que thử cho kết quả 1+” hiện “Có” - Nếu có “HA tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg” và ít nhất 1 trong 4 biểu hiện “Tiểu cầu <100.000/microliter”; “Nồng độ creatinine huyết thanh > 1,1 mg/dL”; “Tăng nồng độ các enzym transaminase gấp hai lần”; “Phù phổi”; “Các triệu chứng về thị giác và não” hiện “Có” - Nếu không thỏa mãn các điều kiện trên hiện “KHÔNG”
Có nguy cơ TSG nhưng không có triệu chứng:	Sử dụng hàm IF và OR - Nếu sàng lọc TSG ở tuần thai 11 - 13 có nguy cơ xảy ra TSG sớm hoặc TSG muộn hoặc tăng HA thai kỳ sẽ xuất hiện “Có” nếu tất cả đều có nguy cơ thấp sẽ xuất hiện “KHÔNG”
Ngày sinh dự kiến:	Ngày siêu âm +(280-tuổi thai theo ngày), định dạng dd/mm/yyyy

NHẬN XÉT	
Sử dụng hàm IF, OR và CELL (“Content”, ô chứa nội dung)	
(1) Nếu tỷ số sFlt-1/PIGF < 38 xuất hiện đồng:	
“Tỷ số sFlt-1/PIGF < 38: Loại trừ khả năng TSG trong vòng tối thiểu 1 tuần, không kê thuốc thai. Việc tiếp tục quản lý TSG tùy thuộc quyết định của bác sĩ.”	
(2) Nếu tỷ số sFlt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (TSG sớm) hoặc 38 - 110 (TSG muộn) xuất hiện các đồng:	
“Tỷ số sFlt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (TSG sớm) hoặc 38 - 110 (TSG muộn): Cung cấp thêm thông tin cho những thai phụ có nguy cơ cao hoặc trung bình xảy ra TSG trong vòng 4 tuần. Hiện trạng TSG hoặc rối loạn liên quan đến bánh rau có thể được loại trừ tuy nhiên thai phụ vẫn còn nguy cơ (đặc biệt đối với nhóm TSG sớm).	
Khởi bệnh sớm: Xem xét việc theo dõi tỷ số sFlt-1/PIGF trong 1 - 2 tuần, tùy theo tình trạng lâm sàng của thai phụ để tiến hành việc điều trị phù hợp.	
Khởi bệnh muộn: Tỷ số trung gian của sFlt-1/PIGF gợi ý sắp xảy ra rối loạn chức năng bánh rau. Xem xét hạ ngưỡng để khởi phát chuyển dạ.”	
(1) Nếu tỷ số s Flt-1/PIGF > 85 (TSG sớm) hoặc > 110 (TSG muộn) xuất hiện các đồng:	
“Tỷ số s Flt-1/PIGF > 85 (TSG sớm) hoặc > 110 (TSG muộn): Khả năng xảy ra TSG hoặc rối loạn liên quan tới bánh rau rất cao. Thực hiện việc quản lý TSG cho thai phụ theo hướng dẫn.	
Trường hợp tăng quá cao tỷ số sFlt-1/PIGF (>655 ở tuần thai <34 ^w tuần; >201 ở tuần thai ≥34 ^w tuần) kết hợp chặt chẽ với nhu cầu khởi sinh trong vòng 48 giờ.	
Nếu < 34 tuần thai, cần giám sát chặt chẽ và buộc phải bắt đầu sử dụng corticoid trước sinh để tăng cường sự trưởng thành phổi thai nhi.	
Tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ dựa trên mức độ nghiêm trọng, đánh giá lại tỷ số sFlt-1/PIGF sau từ 2 đến 4 ngày để xác định xu hướng xu hướng tiến và theo dõi.	
Tần số thực hiện xét nghiệm có thể được điều chỉnh cho phù hợp với tình trạng lâm sàng và xu hướng vận động của tỷ số sFlt-1/PIGF.”	

Với mỗi thai phụ, sau khi nhập các thông tin trong mục “Thông tin thai phụ”, dựa vào thăm khám lâm sàng, kết quả xét nghiệm tiểu cầu, men gan, siêu âm Doppler động mạch tử cung để xác định các dấu hiệu nghi ngờ TSG, các dấu hiệu TSG nếu có, kết quả sàng lọc TSG ở tuần thai 11 – 13+6, cán bộ y tế sẽ chọn mục tương ứng “có” hoặc “không” trong hộp liệt kê (drop down list box) ở các mục tương ứng.

Sau khi nhập kết quả siêu âm (để đánh giá tuổi thai) và kết quả xét nghiệm sFlt-1 và PIGF, trong phần “Kết quả” sẽ tự động xuất hiện đánh giá thai phụ có hoặc không có các dấu hiệu nghi ngờ TSG, TSG, có nguy cơ TSG nhưng không có triệu chứng cùng với ngày sinh dự kiến, tuổi thai và tỷ số sFlt-1/PIGF. Trong ô “Nhận xét” sẽ tự động xuất hiện mẫu tư vấn tương ứng với mỗi ngưỡng tỷ số sFlt-1/PIGF.

Chương trình này có thể được tải xuống từ trang web www.chaodontuonglai.vn trong mục “Sách – tài liệu” từ 01/12/2015.

Lời cảm ơn

Để có thể hoàn thành bài báo này, chúng tôi xin chân thành cảm ơn:

1. Công ty Roche Diagnostics đã hỗ trợ sinh phẩm phục vụ phân tích sFlt-1 và PIGF cho các bệnh nhân trong nghiên cứu.

2. Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế đã thực hiện các xét nghiệm và cung cấp số liệu về sFlt-1 và PIGF trên hệ thống COBAS 6000

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Chính Nghĩa. Nghiên cứu yếu tố phát triển rau thai (PIGF) và thu thể yếu tố phát triển nội mạc hòa tan (sFlt-1) trong huyết thanh ở thai phụ bình thường và thai phụ có nguy cơ tiền sản giật. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại Học Y Hà nội. 2013.
2. A. G. Witlin, G. R. Saade, F. Mattar, and B. M. Sibai, “Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation,” The American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000; vol. 182; no. 3; 607–611.
3. A. Ohkuchi, C. Hirashima, K. Takahashi, H. Suzuki, S. Matsubara, and M. Suzuki, “Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks aftr blood sampling at 19–31 weeks of gestation,” Hypertension Research. 2013; vol. 36; no. 12; 1073–1038.
4. Alice Wang, Sarosh Rana, S. Ananth Karumanchi. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. Physiology. Vol. 24 no. 3, 147-158.
5. Cabero and E. Gratacos, “Predictive value of angiogenic factors’ and uterine artery Doppler for early- versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction,” Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008; vol. 31; no. 3; 303–309.
6. D. Wright, R. Akolekar, A. Syngelaki, L. C. Poon, and K. H. Nicolaides, “A competing risks model in early screening for preeclampsia”, Fetal Diagnosis and Therapy. 2012; vol. 32; 171–178.
7. E.A. Steegers, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010; 376; 631 - 644.
8. H. Stepan, A. Unversucht, N. Wessel, and R. Faber, “Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion,” Hypertension. 2007; vol. 49; no. 4; 818–824.
9. H. Stepan, I. Herraiz, D. Schlembach, S. Verlohren, S. Brennecke, F. Chantraine, E. Klein, O. Lapaire, E. Llurba, A. Ramoni, M. Vatish, D. Wertaschniggand A. Galindo. Opinion. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction a nd diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45; 241–246.
10. H. Zeisler, Llurba E, Chantraine F,Vatish M, Staff A, Sennstrom, M, Olovsson M, Brennecke S, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia: The PROGNOSIS Study. COGI 2014, Paris. Abstract P79.

Available at: <http://www.congressmed.com/cogi/images/pdf/COGIParisAbstractBook.pdf>. [Accessed January 2015].

11. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fmslike tyrosine kinase 1 in a gestational agematched case study. Hypertension 2009;53: 393-8
12. Hund M, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 1 4: 324.
13. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:1021-38
14. Lakshmi Tanuja Petla, Rosy Chikkala, K.S. Ratnakar, Vijayalakshmi Kodati, V. Sritharan. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. Indian J Med Res 138, July 2013, pp 60-67.
15. Martin Hund, Deirdre Allegranza1, Maria Schoedl, Peter Dilba, Wilma Verhagen-Kamerbeek and Holger Stepan. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. BMC Pregnancy and Childbirth 2014; 14; 324.
16. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. November 2013; vol. 122; no. 5; 1122-1131.
17. Stefan Verlohren, Ignacio Herraiz, Olav Lapaire, Dietmar Schlembach, Harald Zeisler, Pavel Calda, Joan Sabria, Filiz Markfeld-Erol, Alberto Galindo, Katharina Schoofs, Barbara Denk, Holger Stepan. New Gestational Phase–Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/ Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. Hypertension. published online October 28, 2013. Received June 15, 2013; fist decision July 7, 2013; revision accepted October 1, 2013
18. T. Krauss, H. Pauer, and H. G. Augustin, “Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia,” Hypertension in Pregnancy. 2004; vol. 23; no. 1; 101–111.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ PAPP-A VÀ SINH HÓA MÁU MẸ TẠI THỜI ĐIỂM 11 TUẦN ĐẾN 13 TUẦN 6 NGÀY TUỔI THAI VÀ GIÁ TRỊ DỰ BÁO TIỀN SẢN GIẬT

Cao Ngọc Thành, Võ Văn Đức, Nguyễn Vu Quốc Huy, Trương Quang Vinh, Nguyễn Việt Nhân, Hà Thị Minh Thị, Nguyễn Trần Thảo Nguyễn, Trần Mạnh Linh

Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ PAPP-A và sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày và giá trị dự báo Tiền sản giật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 2.998 thai phụ tại thời điểm thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám và theo dõi thai nghén tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại học Y dược Huế từ 09/2011 đến 03/2015.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó Tiền sản giật chiếm tỷ lệ 2,84%. Không có sự khác biệt về giá trị β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển Tiền sản giật sớm, Tiền sản giật muộn và tăng huyết áp thai nghén so với nhóm bình thường. Giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển Tiền sản giật sớm (0,653 MoM) và nhóm phát triển Tiền sản giật muộn (0,744 MoM) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển Tiền sản giật (1,039 MoM). Phối hợp với các yếu tố nguy cơ mẹ, diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm là 0,836. Tỷ lệ phát hiện Tiền sản giật sớm là 36,4% và 54,6%, lệ dương tính giả tương ứng là 5% và 10%, tỷ lệ phát hiện Tiền sản giật muộn là 14,0% và 24,6%, tỷ lệ dương tính giả tương ứng 5% và 10%.

Kết luận: Nồng độ thấp PAPP-A tại thời điểm 11 đến 13 tuần 6 ngày có giá trị sàng lọc bệnh lý Tiền sản giật, cần phối hợp thêm các yếu tố khác để tăng hiệu quả sàng lọc bệnh lý Tiền sản giật.

Abstract

MATERNAL SERUM PAPP-A LEVELS AT 11+0-13+6 WEEKS OF GESTATION IN THE PREDICTION OF HYPERTENSION DISORDER

Objectives: To detect maternal serum PAPP-A levels at 11-13 weeks 6 day of gestation in pregnancies who subsequently develop pre-eclampsia and to evaluating the role of these screening PAPP-A in the prediction of pre-eclampsia.

Materials and methods: Prospective screening study for preeclampsia in pregnant attending their first hospital visit at 11-13 weeks 6 of gestation. The performance of screening for PE by serum PAPP-A and free β hCG were determined.

Results: Of 2,998 patients with complete outcome data, there were 3.74% of hypertension disorder, and 2.84% cases of pre-eclampsia. free β hCG levels were no different significantly in pregnancy who developed pre-eclampsia compared to the control group. PAPP-A levels were significantly lower in pregnant who developed early pre-eclampsia (0.653 MoM) and late pre-eclampsia (0.744 MoM) compared to the control group (1.039 MoM). In screening for PE by combine maternal factors and PAPP-A, at false positive rate of 5%, the estimated detection rates were 36.4% and the detection rates were 54.6%, at at false positive rate of 10%.

Conclusion: Low PAPP-A levels are associated with the development of preeclampsia; however, it should be combined with other tests to increase effectiveness of hypertension disorder screening at the first trimester.

Key word: preeclampsia; gestational hypertension; screening; PAPP-A

1. Đặt vấn đề

Tiền sản giật – sản giật (TSG-SG) là bệnh lý thường gặp trong thai kỳ, theo tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ TSG thay đổi khoảng 2 – 10% trong tất cả các lần mang thai và có thể gặp đến 18% tại các nước đang phát triển [12]. Đây là bệnh lý có nhiều biến chứng cho cả thai

nhi và bà mẹ, đặc biệt là một trong năm tai biến sản khoa hàng đầu gây tử vong mẹ và trẻ sơ sinh. Không những vậy, hậu quả của TSG-SG còn kéo dài dai dẳng sau khi sinh, ở các lần sinh tiếp theo và là yếu tố nguy cơ liên quan đến các bệnh lý tim mạch. Hiện nay, TSG-SG vẫn là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong mẹ và

chu sinh trên thế giới. Ở một số nước đang phát triển thuộc châu Phi và châu Á, gần 1/10 các trường hợp tử vong mẹ có liên quan đến rối loạn huyết áp trong thai kỳ, ở châu Mỹ Latin, 1/4 trường hợp tử vong mẹ được xác định do TSG kết hợp với những biến chứng kèm theo. Đặc biệt, tử vong chu sinh tăng gấp 5 lần ở các thai phụ TSG do hậu quả của thai chậm phát triển trong tử cung và sinh non. Tuy nhiên, phần lớn tử vong do TSG-SG có thể tránh được thông qua việc phát hiện kịp thời và kiểm soát hiệu quả bệnh và các biến chứng. Tối ưu của công tác chăm sóc sức khỏe thai sản liên quan đến bệnh lý TSG-SG vẫn là sàng lọc và dự phòng được sự hình thành TSG qua đó ngăn chặn sự hình thành bệnh, ngăn chặn tiến triển nặng cũng như xuất hiện các biến chứng. Mặc dù nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của TSG-SG vẫn chưa được biết rõ nhưng các biện pháp dự báo và dự phòng vẫn được tiến hành nghiên cứu.

Sự thay đổi các chất chỉ điểm sinh hóa phản ánh các thay đổi trong bệnh sinh TSG giai đoạn sớm trong thai kỳ là nền tảng để nghiên cứu giá trị dự báo đối với sự xuất hiện TSG. Những chất sinh hóa chỉ điểm nói chung hay chuyên biệt riêng trong ba tháng đầu thai kỳ như các yếu tố tăng sinh hay ức chế tăng sinh mạch, các protein rau thai, hemoglobin tự do rau thai (free fetal hemoglobin - HbF), các chất chỉ điểm liên quan đến thận. Cụ thể, các chất chỉ điểm sinh hóa đặc biệt đã được đưa ra thảo luận gồm: PAPP-A, sFlt-1/PlGF, s-Endoglin, PP13, cystatin-C, HbF và α 1-microglobulin. PAPP-A và HbF, đây là những chất chỉ điểm sinh hóa cho kết quả tiên đoán TSG trong 3 tháng đầu thai kỳ có độ nhạy đến 70% và độ đặc hiệu đến 95% [28]. Mặc dù các chất chỉ điểm sinh hóa thường không đặc hiệu cho TSG và cần được kết hợp với một số thăm dò khác tăng độ nhạy. Tuy nhiên, việc kết hợp với các thăm dò khác đã được thực hiện có thể giảm những biến chứng liên quan đến thai kỳ và các chi phí chăm sóc sức khỏe không cần thiết bằng cách phát hiện sớm ra các trường hợp có nguy cơ cao phát triển TSG trong thai kỳ.

Các công trình nghiên cứu về bệnh lý TSG ở Việt Nam nói chung và khu vực miền Trung nói riêng đã tập trung nhiều lĩnh vực dịch tễ học, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị trên thai phụ đã phát triển bệnh lý TSG, các nghiên cứu dự báo TSG chỉ mới thực hiện ở một vài trung tâm. Với thực trạng bệnh lý TSG-SG còn nhiều bàn cãi về điều trị cũng như chưa có biện pháp dự báo dự phòng được áp dụng cụ thể thì khảo sát giá trị các chất chỉ điểm sinh hóa tại thời điểm tuổi thai 11 tuần đến 13 tuần 6

ngày là một trong những cơ sở để xây dựng các mô hình dự báo TSG hiệu quả. Đó là cơ sở chúng tôi thực hiện đề tài: Khảo sát nồng độ PAPP-A và sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày tuổi thai và giá trị dự báo tiền sản giật. Mục tiêu nhằm khảo sát giá trị PAPP-A tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày tuổi thai ở các thai phụ bị TSG. Và đánh giá vai trò PAPP-A trong sàng lọc sớm bệnh lý TSG tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả sản phụ mang đơn thai tại thời điểm thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám sàng lọc và quản lý thai tại Khoa Phụ Sản - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 09/2011 đến 03/2015. Các sản phụ được theo dõi các triệu chứng xuất hiện TSG từ 20 tuần cho đến hết thời kỳ hậu sản.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đa thai.
- Dị tật bẩm sinh được phát hiện qua sàng lọc quý I: thai vô sọ, vô não, hở thành bụng, bất thường cột sống.
- Sẩy thai, thai chết trong tử cung mà nguyên nhân không phải do bệnh lý hoặc các biến chứng của TSG – SG.
- Mất dấu trong quá trình theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên lâm sàng trên 2.998 trường hợp đơn thai ở tuổi thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày đến khám, sàng lọc quý I thai kỳ. Thời gian nghiên cứu 09/2012 đến 03/2015.

Các bước tiến hành:

- Thu thập thông tin tiền sử và bệnh sử: Số lần mang thai, phương pháp thụ thai, tiền sử sản khoa, tiếp xúc với thuốc lá trong quá trình mang thai. Tiền sử bệnh lý: tăng HA mãn tính, đái tháo đường, hội chứng kháng phospholipid, rối loạn đông máu, suy giảm miễn dịch, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, tiền sử bệnh lý tim mạch, bệnh thận. Tiền sử gia đình mẹ, chị em gái mang thai TSG, gia đình có người tăng HA.

- Khám lâm sàng: xác định tuổi mẹ, dân tộc, tính tuổi thai. Khám các dấu hiệu thai nghén bất thường trong 3 tháng đầu. Tính ra chỉ số khối cơ thể (BMI), đo HA

- Siêu âm sàng lọc quý I thai kỳ: Đo chiều dài đầu – mông, đo khoảng mờ da gáy, tìm các dị tật thai nhi.

- Xét nghiệm PAPP-A: sử dụng kit PAPP-A (A098-201) và hệ thống DELFIA XPRESS analyzer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finland). Xét nghiệm β hCG tự do: phương pháp ELISA định lượng, sử dụng bộ Kit test β hCG trên hệ thống COBAS e411.

Thai phụ được theo dõi từ thời điểm 20 tuần tuổi thai cho đến hết thời gian hậu sản (6 tuần sau sinh). TSG được định nghĩa xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán ACOG 2013 [4].

- Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg tại 2 thời điểm đo cách nhau 4 giờ và;

- Protein niệu ≥ 300 mg/24giờ hoặc có 2 lần dương tính (++) trên thử nghiệm dipstick nước tiểu giữa dòng hoặc lấy qua ống thông tiểu hoặc xuất hiện các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến TSG.

Thai phụ hình thành TSG được chia thành 3 nhóm TSG sớm (trước 34 tuần), TSG trung bình (từ 34 đến 37 tuần) và TSG muộn (sau 37 tuần, chuyển dạ và hậu sản). Mức độ bệnh lý được phân chia TSG và TSG nặng.

2.2. Xử lý số liệu

Sự xuất hiện TSG là biến số phụ thuộc của nghiên cứu và cũng là tiêu chuẩn đánh giá cho việc xác định các giá trị các biến số trong vai trò dự báo TSG và các biến chứng. So sánh giữa các nhóm TSG sớm, TSG trung gian và TSG muộn với nhóm không phát triển TSG để đánh giá vai trò yếu tố tiền sử và xét nghiệm PAPP-A, β hCG tự do trong dự báo TSG – SG.

Giá trị PAPP-A được biểu diễn theo bội số của trung vị MoM. Hiệu chỉnh giá trị bội số trung vị MoM của PAPP-A huyết thanh máu mẹ theo chủng tộc và cân nặng, chuyển đổi giá trị của người da Trắng cho người Nam Á theo Spencer và cộng sự. Median log PAPP-A (IU/L) theo tuổi thai = $-0,0226 \times (\text{tuổi thai theo tuần})^2 + 0,7362 \times (\text{tuổi thai theo tuần}) - 5,163$. Log (PAPP-A MoM) điều chỉnh theo cân nặng = $0,4416 - 0,0066 \times \text{Trọng lượng (kg)}$. Tính tương tự cho giá trị β hCG tự do. So sánh tìm sự khác biệt các giá trị giữa các nhóm TSG sớm, TSG muộn, tăng HA thai kỳ và nhóm không bị TSG [17], [31], [32].

Sàng lọc TSG dựa vào PAPP-A được tính theo phối hợp nguy cơ mẹ và PAPP-A MoM đã hiệu chỉnh, nguy cơ được theo công thức Odds/(1+ odds); Odds = e^Y . Giá trị Y dựa trên phân tích hồi quy đa biến các đặc điểm mẹ, yếu tố tiền sử, bệnh lý áp dụng theo công thức. TSG sớm: $Y = 0,066 + 2,490 \times \log (\text{Nguy cơ mẹ cho TSG sớm}) - 3,438 \times \log \text{PAPP-A MoM}$. ($R^2 = 0,194$, $p < 0,0001$). TSG muộn: $Y = 0,273 + 2,469 \times \log (\text{Nguy cơ mẹ cho TSG muộn}) - 0,964 \times \log \text{PAPP-A MoM}$. ($R^2 = 0,135$, $p < 0,0001$) [26], [27].

Xử lý số liệu theo phần mềm Medcalc 13.3.3.0.

3. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, 3.317 trường hợp đã được tiến hành sàng lọc bệnh lý TSG tại thời điểm 11

tuần đến 13 tuần 6 ngày cùng với thời điểm sàng lọc quý I thai kỳ. Có 2.998 trường hợp (90,38%) đã được theo dõi đến kết thúc thai kỳ. chúng tôi loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu 319 trường hợp (9,62%) mất dấu trong quá trình nghiên cứu gồm: 259 trường hợp (7,81%) mất liên lạc, 13 trường hợp (0,39%) thai dị dạng phát hiện muộn, có chỉ định chấm dứt thai kỳ, Có 34 trường hợp (1,03%) thai chết lưu trước 22 tuần, 13 trường hợp (0,39%) thai chết lưu muộn sau 22 tuần không liên quan đến bệnh lý TSG-SG.

3.1. Các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ.

Bảng 1. Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ

Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không có rối loạn HA trong thai kỳ	2.886	96,26
Rối loạn tăng HA trong thai kỳ:	112	3,74
- Tăng HA thai nghén	15	0,50
- TSG	85	2,84
- Tăng HA mãn	5	0,17
- TSG chồng chất	7	0,23
Tổng	2.998	100,00

Có 112 trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, chiếm tỷ lệ 3,74%. Trong đó, có 85 trường hợp phát triển TSG, chiếm tỷ lệ 2,84%, tỷ lệ tăng HA thai nghén 0,5%.

3.2. Các yếu tố nguy cơ mẹ liên quan đến bệnh lý Tiền sản giật.

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ mẹ liên quan đến bệnh lý TSG

Yếu tố nguy cơ	OR	Độ lệch chuẩn	KTC 95%	p
Tuổi	1,17	0,028	1,11–1,24	<0,0001
BMI	1,23	0,205	1,12–1,35	<0,0001
Mẹ, chị em gái mang thai bị TSG	10,90	0,3672	5,31–22,38	<0,0001
Mang thai con so	4,44	0,333	2,31–8,52	<0,0001
Tiền sử mang thai TSG	29,80	0,496	11,28–78,73	<0,0001

Phân tích hồi logistic loại bỏ từng bước được sử dụng để xác định những yếu tố trong số các đặc điểm mẹ, tiền sử cá nhân, gia đình là yếu tố có liên quan đến bệnh lý TSG. Các yếu tố được đưa vào đánh giá gồm BMI, tuổi mẹ, mang thai con so, con rạ có tiền sử bị TSG, tiền sử mẹ, chị em gái mang thai bị TSG, sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ, tiền sử sinh non, thai dị dạng, thai chậm phát triển trong thai kỳ. Các biến được loại bỏ khi giá trị $p > 0,05$.

Những thai phụ có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG ở những lần mang thai tiếp theo lên 29 lần so với nhóm không có tiền sử mang thai bị TSG, (OR 29,80; 11,28 – 78,73, $p < 0,0001$). Những thai phụ gia đình có mẹ, chị em gái có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG lên gần 11 lần so với nhóm không có, (OR, 10,90; 5,31 – 22,38, $p < 0,0001$). Mang thai con so, BMI cũng được phát hiện có liên quan

đến nguy cơ phát triển TSG. Ngược lại, các yếu tố như sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ cho thấy không liên quan đến TSG.

3.3.Kết quả β hCG tự do theo kết quả thai kỳ.

Bảng 3. Giá trị của β hCG tự do theo kết quả thai kỳ.

	Free- β hCG tự do	
	Nồng độ (IU/l)	MoM
TSG sớm	67,90 (53,23–72,42)	1,002 (0,865–1,324)
TSG muộn	53,10 (41,80–103,10)	1,069 (0,763–1,759)
Tăng HA thai nghén	59,90 (52,07–80,87)	1,002 (0,815–1,186)
Không phát triển TSG	55,50 (34,10–91,30)	1,054 (0,681–1,637)

Không có sự khác biệt giá trị của β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển TSG sớm, muộn và tăng HA thai nghén so với nhóm thai phụ có kết quả thai kỳ không phát triển các rối loạn tăng HA.

3.4. Đặc điểm PAPP-A theo kết quả thai kỳ.

Bảng 4. Giá trị của PAPP-A theo kết quả thai kỳ

	PAPP-A		
	Nồng độ (IU/l)	MoM	p
TSG sớm	2,95 (1,87–3,84)	0,653 (0,519–0,832)	0,0098
TSG muộn	2,31 (1,72–4,40)	0,744 (0,509–1,184)	<0,0001
Tăng HA thai nghén	3,72 (1,37–4,05)	1,049 (0,761–1,241)	-
Không phát triển TSG	3,96 (2,81–5,52)	1,039 (0,778–1,389)	-

Giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển TSG sớm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển TSG (0,653 MoM so với 1,039 MoM; $p = 0,0098$), giá trị của PAPP-A MoM cũng thấp hơn ở nhóm phát triển TSG muộn so với nhóm có thai kỳ không phát triển TSG (0,744 MoM so với 1,039 MoM); $p < 0,0001$. Không có sự khác biệt giá trị PAPP-A MoM giữa nhóm phát triển tăng HA thai nghén so với nhóm thai kỳ bình thường.

3.5. Giá trị PAPP-A trong dự báo Tiền sản giật.

3.5.1. Giá trị của PAPP-A trong dự báo Tiền sản giật.

Bảng 5. Diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG dựa vào PAPP-A.

	PAPP-A MoM (KTC 95%)					
	ROC	Điểm cắt	SE	SP	+ LR	-LR
TSG sớm	0,760 (0,743–0,776)	$\leq 0,7130$	72,73	79,32	3,52	0,34
TSG muộn	0,643 (0,625–0,661)	$\leq 0,7982$	51,47	73,21	1,92	0,66

Tại điểm cắt PAPP-A $\leq 0,713$ MoM, dự báo TSG sớm cho độ đặc hiệu 72,32%, độ nhạy 79,32%. Tại điểm cắt PAPP-A $\leq 0,7982$ MoM, dự báo TSG muộn cho độ đặc hiệu 51,47%, độ nhạy 73,21%.

Bảng 6. Phối hợp PAPP-A và yếu tố nguy cơ mẹ trong dự báo TSG.

	Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)			
	TSG sớm		TSG muộn	
PAPP-A (MoM)	0,760 (0,743–0,776)		0,643 (0,625–0,661)	
Nguy cơ mẹ, PAPP-A	0,836 (0,822–0,850)		0,686 (0,668–0,703)	
Tỷ lệ phát hiện (%) với tỷ lệ dương tính giả (KTC 95%)				
	5%	10%	5%	10%
	36,4 (11,2–69,1)	54,6 (23,5–83,1)	14,0 (6,3–25,8)	24,6 (14,1–37,8)

3.5.2. Sàng lọc Tiền sản giật bằng phối hợp PAPP-A với yếu tố nguy cơ mẹ.

Diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm, TSG muộn của PAPP-A (MoM) tương ứng là 0,760 (0,743 – 0,776) và 0,640 (0,625 – 0,661). Tuy nhiên, PAPP-A không có giá trị trong dự báo tăng HA thai nghén. Phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ và PAPP-A, tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 36,4% và 54,6%, lệ dương tính giả tương ứng là 5% và 10%. Đối với TSG muộn, sàng lọc bằng PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện chỉ 14,0%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 24,6% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

4. Bàn luận

4.1. Tỷ lệ Tiền sản giật

Trong nghiên cứu, 112 trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, chiếm tỷ lệ 3,74%. Trong đó, có 85 trường hợp phát triển TSG, chiếm tỷ lệ 2,84%, tỷ lệ tăng HA thai nghén là 0,5%, tăng HA mãn tính 0,17% và TSG chồng chất trên nền tăng HA mãn tính là 0,23%. Nhìn chung tỷ lệ TSG trong nghiên cứu tương đương với tỷ lệ chung của bệnh lý TSG, khoảng 2-10%. Một số nghiên cứu trong nước đã công bố tỷ lệ TSG như: tác giả Bạch Ngõ (1994); 8,35% [23], Ngô Văn Tài (2001); 4% [34], Lê Thị Mai (2004); 3,96% [19], Nguyễn Thành Vinh (2013); 5,5% [36]. Nhìn chung tỷ lệ TSG trong các nghiên cứu này hầu hết dựa trên các nghiên cứu về lâm sàng và cận lâm sàng, được thực hiện tại bệnh viện, và không phải là những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn. Đối với các nghiên cứu nước ngoài, chúng tôi lựa chọn các nghiên cứu trên mẫu rất lớn, thì tỷ lệ TSG cũng cho kết quả tương tự như: khoảng 2,0% theo tác giả Yu và cộng sự (2005), cỡ mẫu 32.157 trường hợp [39], 2,2% theo tác giả Ranjit Akolekar và cộng sự (2011), cỡ mẫu 33.602 trường hợp [1], 2,4% theo tác giả Leona Poon và cộng sự (2012) cỡ mẫu 22.900 trường hợp [26].

4.2. Các yếu tố nguy cơ Tiền sản giật

Trong nghiên cứu chúng tôi, kết quả cho thấy, những thai phụ có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG ở những lần mang thai tiếp theo lên 29 lần so với nhóm không có tiền sử mang thai bị TSG, (OR 29,80; 11,28-78,73, $p < 0,0001$). Tương tự, những thai phụ gia đình có mẹ, chị em gái có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG lên gần 11 lần so với nhóm không có, (OR, 10,90; 5,31-22,38, $p < 0,0001$). Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ mới dừng lại đánh giá nguy cơ TSG chung cho mọi thời điểm mà chưa đánh giá cụ thể cho từng nhóm TSG sớm, TSG muộn hay tăng HA thai nghén. Mặc dù những yếu tố này

được NICE (2010), ACOG (2013) khuyến cáo là yếu tố nguy cơ cao TSG [3], [22]. Tuy nhiên, những yếu tố tiền sử cá nhân, gia đình không chỉ làm tăng nguy cơ TSG và còn ảnh hưởng khác nhau đối với từng nhóm TSG. Cụ thể, nghiên cứu công bố kết quả tương tự, tác giả Leona Poon và các cộng sự (2010) cho thấy tiền sử mang thai TSG có tỷ lệ 3,5% trong nhóm có thai kỳ bình thường và tăng lên từ 21,6% trong nhóm TSG sớm, 15,6% trong nhóm TSG muộn và 9,35% trong nhóm tăng HA thai nghén, yếu tố này làm tăng nguy cơ phát triển TSG sớm ở những lần mang thai sau lên gấp 4 lần (OR4,02; KTC 95%; 1,58-10,24, $p=0,004$), tăng gấp 2 lần đối với TSG muộn (OR, 2,18; KTC 95%, 1,24-3,83, $p=0,007$) tuy nhiên không làm tăng nguy cơ đối với nhóm tăng HA thai nghén [26]. Theo tác giả Akolekar và cộng sự (2011) tiền sử mang thai TSG làm tăng nguy cơ TSG sớm lên 2 lần ở lần mang thai tiếp theo (OR 2,235, KTC 95% 1,259-3,966, $p=0,006$), và tăng 2 lần đối với TSG muộn (OR 2,411; KTC 95%, 1,521-3,823, $p<0,0001$) và tăng 1,8 lần đối với tăng HA thai nghén (OR 1,815; KTC 95% 1,325-2,485, $p<0,0001$). Đối với tiền sử gia đình bị TSG, tăng nguy cơ phát triển TGS sớm lên 1,9 lần (OR 1,910; KTC 95% 1,031-3,538, $p=0,040$), tuy nhiên lại không làm tăng nguy cơ TSG muộn và tăng HA thai nghén [1].

Mang thai con so, BMI, tuổi mẹ cũng được phát hiện có liên quan đến nguy cơ phát triển TSG. Mang thai khi quá trẻ hoặc khi lớn tuổi cũng là một trong những yếu tố nguy cơ phát triển TSG, theo ACOG, nguy cơ TSG ở những thai phụ trên 40 tuổi [24], tương tự khuyến cáo của NICE [22] và JOGC [15].

Trong các yếu tố dự báo TSG, dự vào phân tích hồi quy trong nhóm thai phụ không phát triển TSG, tuổi mẹ đã chứng minh có liên quan đến một số yếu tố như chỉ số PI, HA động mạch, do đó các yếu tố này cần được hiệu chỉnh và biểu diễn dưới dạng bội số trung vị cho các đánh giá. Theo một số nghiên cứu trong nước, về mặt dịch tễ, tỷ lệ mang thai con so thường cao hơn trong nhóm thai phụ TSG, tác giả Nguyễn Thị Thanh Loan (2012) là 50,9% [18], tác giả Nguyễn Thành Vinh (2013) là 56,3% [36]. Tương tự, trong nghiên cứu của tác giả Yu và cộng sự tỷ lệ con so trong nhóm TSG là 66,6%, nhóm tăng HA thai kì là 52,5% [39], trong nghiên cứu của Akolekar là 58,0% trong nhóm TSG sớm, 55,6% trong nhóm TSG trung gian và 64,2% trong nhóm TSG muộn [1]. Về liên quan yếu tố mang thai lần đầu và TSG, tác giả Bdolah và cộng sự cho rằng có thể giải thích thông qua sự thay đổi nồng độ sFlt-1 trong tuần hoàn. Tác giả kiểm tra giả thuyết cho rằng nguy cơ TSG ở phụ nữ con so có

thể liên quan đến yếu tố ức chế tăng sinh mạch. Khi so sánh nồng độ sFlt-1 và tỷ lệ sFlt-1/PIGF giữa những người mang thai con so và con rạ, kết quả cho thấy nồng độ sFlt-1 và tỷ sFlt-1/PIGF cao hơn những người con so [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cùng với một số tác giả khác như Poon và các cộng sự [26], Parra Cordero và cộng sự, Spencer và cộng sự [30], [33] đều cho thấy thai phụ trong nhóm TSG và tăng HA thai nghén có chỉ số khối cơ thể BMI cao hơn so với nhóm thai phụ không bị TSG. Trong khuyến cáo của JOGC, nguy cơ TSG khi BMI ≥ 35 kg/m².

Chỉ số khối cơ thể BMI là một trong những yếu tố quan trọng trong phân loại nguy cơ đối với các thai phụ trong dự báo các rối loạn tăng HA trong thai kì. Nguy cơ TSG tăng lên cùng với tăng chỉ số BMI, so sánh với những trường hợp BMI bằng 21 kg/m², nguy cơ TSG tăng gấp đôi với khi BMI 26 kg/m² (OR 2,1; KTC 95%, 1,4-3,4), và tăng gần gấp 3 khi BMI 30 kg/m² (OR 2,9; KTC 95%, 1,6-5,3). Ngược lại, so với mức BMI 21 kg/m², khi BMI 17 kg/m² giảm 57% nguy cơ TSG, (OR, 0,43; KTC 95%, 0,25-0,76), và giảm 33% nguy cơ TSG khi BMI 19 kg/m² (OR, 0,66; KTC 95%, 0,50-0,87) [7].

Ngược lại, các yếu tố như sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ phát triển TSG. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với tác giả khác về tỷ lệ sử dụng thuốc kích thích rụng trứng đều cao hơn ở nhóm xuất hiện TSG về sau. Mặc dù có sự khác biệt nhưng trong phân tích hồi quy logistic chúng tôi chưa thấy liên quan đến nguy cơ đến bệnh lý này.

4.3. Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ và giá trị dự báo Tiền sản giật.

4.3.1. Đặc điểm PAPP-A, β hCG tự do trong nhóm thai phụ phát triển Tiền sản giật.

Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của hai xét nghiệm này trong dự báo TSG [28]. Nồng độ PAPP-A và β -hCG tự do trong huyết thanh mẹ kết hợp với độ dày khoảng mờ da gáy của thai nhi đã được ứng dụng rộng rãi vào chương trình sàng lọc trước sinh để phát hiện các trường hợp thai nhi mắc các bất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 ngay từ quý I của thai kỳ [32], đó là lý do chúng tôi loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu tất cả các trường hợp nghi ngờ dị tật bẩm sinh.

4.3.1.1. Đặc điểm β hCG tự do tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày khai kỳ.

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy, không có sự khác biệt giá trị của β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển

TSG sớm (1,002; 0,865-1,324), TSG muộn (1,069; 0,763-1,759) và tăng HA thai nghén (1,002; 0,815-1,186) so với nhóm thai phụ có kết quả thai kỳ không phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ (1,054; 0,681-1,637). Về giá trị của β hCG tự do trong nhóm phát triển TSG về sau một số nghiên cứu cho thấy nồng độ β hCG tự do thấp hơn trong nhóm phát triển TSG, nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Thị Bích Vân và cộng sự (2012), giá trị β hCG tự do hiệu chỉnh trong nhóm TSG (0,7 MoM) thấp hơn so với nhóm bình thường (1,11 MoM), $p=0,049$ [35]. Nghiên cứu khác của Ozkan Ozdamar và cộng sự trên mẫu 6.822 trường hợp cũng cho kết quả tương tự, trung vị β hCG trong nhóm TSG là 0,980 (0,195-3,275) so với nhóm chứng 1,018 (0,260-11,121), nhưng sự khác biệt không đáng kể, $p=0,88$ [24]. Một số nghiên cứu lại cho thấy β hCG tự do tăng trong nhóm thai phụ phát triển TSG về sau ở các quý I lẫn quý II thai kỳ, tuy nhiên không có ý nghĩa dự TSG ở cả hai thời điểm này. Trong một số trường hợp, TSG quan sát có liên quan đến bệnh lý tế bào nuôi, đa thai do phơi nhiễm quá mức rau thai [12]. Nhóm thai kỳ này liên quan đến tăng nồng độ β hCG tự do trong huyết thanh, tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi loại trừ nhóm thai nghén này.

Đánh giá về vai trò của β hCG tự do trong dự báo TSG, hầu hết các nghiên cứu có kết quả tương đồng nhau. Tương tự nghiên cứu chúng tôi, trong một nghiên cứu rất lớn trên 34.271 trường hợp của Dugoff và cộng sự (2004) cho thấy nồng độ thấp β hCG tự do có liên quan đến nguy cơ thai ngừng phát triển nhưng không tìm thấy liên qua đến bệnh lý TSG [10]. Tại đại học Washington, Goetzinger và cộng sự khảo sát trên 4.020 thai phụ, 293 trường hợp phát triển TSG, kết quả tương tự, không tìm thấy liên quan giữa nồng độ β hCG tự do và các nhóm TSG. Một tổng quan trên 15 nghiên cứu, dữ liệu được tổng hợp từ Medline, EMBASE và thư viện Cochrane trong thời gian 1970-2010, đánh giá các chất chỉ điểm sinh hóa máu mẹ dự báo TSG, thai chậm phát triển và thai chết lưu, kết quả cho thấy β hCG tự do phối hợp với AFP không có ý nghĩa dự báo TSG [28]. Chúng tôi tìm thấy rất ít nghiên cứu cho thấy liên quan giữa β hCG tự do và TSG, duy nhất một nghiên cứu tiến cứu của Di Lorenzo và cộng sự (2013) trên 2.118 thai phụ tại Viện Sức khỏe Bà mẹ và Trẻ em – IRCCS, Italia, với mục đích xây dựng mô hình dự báo TSG, kết quả nghiên cứu cho thấy β hCG tự do liên quan chặt chẽ với phát triển TSG sớm, phân tích hồi quy đa biến logistic cho mô hình dự báo TSG sớm cho thấy OR = 19,67, $p=0,006$ [8].

Nhìn chung, trong các chất chỉ điểm sinh hóa đã được nghiên cứu, ở các thai phụ bình thường, giá trị

của β -hCG tự do huyết thanh mẹ tại thời điểm thai 11 – 13 tuần 6 ngày hầu như không được xem là ứng viên trong các chất chỉ điểm sinh hóa máu dự báo TSG [57], [84].

4.3.1.2. Đặc điểm PAPP-A tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày khai kỳ.

Nồng độ PAPP-A huyết thanh mẹ thấp tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày trong thai kỳ bình thường về nhiễm sắc thể đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ hình thành TSG, thai kém phát triển trong tử cung, thai nhỏ hơn so với tuổi thai. Trong nghiên cứu chúng tôi, PAPP-A sau khi được hiệu chỉnh theo tuổi thai, cân nặng, hiệu chỉnh khác biệt giữa người da Trắng và người Nam A, kết quả một lần nữa khẳng định PAPP-A thấp tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày ở những thai phụ phát triển TSG về sau, giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển TSG sớm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển TSG (0,653 MoM so với 1,039 MoM; $p=0,0098$), giá trị của PAPP-A MoM cũng thấp hơn ở nhóm phát triển TSG muộn so với nhóm có thai kỳ không phát triển TSG (0,744 MoM so với 1,039 MoM); $p<0,0001$. Nghiên cứu chúng tôi tương tự các tác giả khác, như Nguyễn Thị Bích Vân (2012) nồng độ PAPP-A trong nhóm TSG trung bình là 0,57 MoM, trong khi nhóm bình thường là 1,16 MoM ($p=0,004$) [35]. Trong nghiên cứu của Kang JH, Farina A, Park JH, (2008) kết luận ở các thai nghén TSG, nồng độ PAPP-A thấp có ý nghĩa trong quý đầu thai kỳ [16]. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, đây chính là cơ sở để sử dụng PAPP-A trong sàng lọc bệnh lý TSG ở giai đoạn sớm thai kỳ. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đánh giá TSG chung cho tất cả mọi thời điểm. Khi phân tích riêng cho từng nhóm TSG theo thời điểm xuất hiện, Leona Poon (2010) nghiên cứu giá trị dự báo TSG bằng yếu tố nguy cơ mẹ, PAPP-A, HATB và PI trên 8.061 trường hợp, giá trị PAPP-A là 1,01 MoM trong nhóm bình thường, thấp hơn ở nhóm nhóm xuất hiện TSG sớm 0,58 MoM trong ($p=0,001$), trong nhóm TSG muộn là 0,90 MoM, và trong nhóm tăng HA thai nghén là 0,94 MoM [27]. Một nghiên cứu khác của Ranjit Akolekar (2011) trên 32.850 thai phụ, giá trị PAPP-A MoM giảm có ý nghĩa trong nhóm TSG sớm (0,63; 0,40-1,14), nhóm TSG trung gian (0,79; 0,53-1,11) và nhóm TSG muộn (0,90; 0,62-1,29) so với nhóm chứng (1,02; 0,70-1,45), $p<0,0001$. Tuy nhiên giá trị β hCG tự do không có sự khác biệt giữa các nhóm, TSG sớm (0,99; 0,66-1,69), TSG trung gian (0,92; 0,64-1,40) và nhóm TSG muộn (0,99; 0,66-1,51) so với nhóm chứng (0,97; 0,66-1,47) [1].

Như vậy, ngoài hằng định giá trị PAPP-A thấp trong nhóm phát triển TSG tại thời điểm 11 đến 13 tuần 6 ngày, chúng tôi cũng cho thấy sự tương đồng khi giá trị PAPP-A có sự khác biệt rõ ràng ở nhóm TSG sớm, đến nhóm TSG muộn và hoàn toàn không khác biệt ở nhóm tăng HA thai nghén, điều này giải thích kết quả dự báo khác nhau cho từng nhóm TSG.

4.3.2. Dự báo Tiền sản giật dựa vào PAPP-A.

Mặc dù PAPP-A đã được chứng minh cho thấy nồng độ thấp PAPP-A trong quý I thai kỳ liên quan đến tăng nguy cơ phát triển TSG về sau. Tuy nhiên, đánh giá nồng độ PAPP-A không phải là phương pháp hiệu quả trong sàng lọc TSG vì chỉ có 8-23% trường hợp có nồng độ dưới đường bách phân vị thứ 5, khoảng dưới 0,4 MoM. Tại bách phân vị thứ 5, PAPP-A có tỷ suất chênh OR cho TSG khoảng 1,5-4,6 [72]. Theo Kevin Spencer và cộng sự, nghiên cứu nồng độ PAPP-A trong quý I thai kỳ và nguy cơ TSG trên mẫu rất lớn, 47.770 trường hợp đơn thai (224 trường hợp phát triển TSG) kết quả trung vị PAPP-A MoM giảm có ý nghĩa (0,772 MoM, $p < 0,0001$) trong nhóm thai phụ sau này phát triển thành TSG tuy nhiên giá trị trung vị β -hCG tự do MoM khác nhau không có ý nghĩ ở nhóm phát triển TSG và nhóm chứng (0,981 MoM, $p = 0,26$). Giảm nồng độ PAPP-A liên quan đến tăng tỷ lệ TSG, ở đường bách phân vị 5 (giá trị PAPP-A MoM bằng 0,415) OR tăng 4 lần và tại điểm cắt này 15% xuất hiện TSG [30]. Tham khảo một số nghiên cứu về vai trò PAPP-A đơn độc trong dự báo TSG chúng tôi nhận thấy hầu như giá trị dự báo của PAPP-A không cao, theo tác giả Nguyễn Thị Bích Vân (2012) ở điểm cắt PAPP-A hiệu chỉnh 0,5 MoM cho độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự chỉ 46,7% và 92,7% [35].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi không đánh giá vai trò dự báo chung cho TSG ở mọi thời điểm mà khảo sát giá trị PAPP-A riêng cho nhóm TSG sớm (TSG trước 34 tuần, TSG muộn từ 34 tuần về sau và nhóm tăng HA thai nghén). Tại điểm cắt PAPP-A $\leq 0,713$ MoM, dự báo TSG sớm cho độ đặc hiệu 72,32%, độ nhạy 79,32%. Tại điểm cắt PAPP-A $\leq 0,7982$ MoM, dự báo TSG muộn cho độ đặc hiệu 51,47%, độ nhạy 73,21%. Chúng tôi nhận thấy, diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm (0,760; 0,743-0,776) tốt hơn so với dự báo TSG muộn (0,643; 0,625-0,661) và PAPP-A không có giá trị trong dự báo tăng HA thai nghén. Khi phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ, PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 36,4% và 54,6%, tương ứng tỷ lệ dương tính giả là 5% và 10%. Đối với TSG muộn, sàng lọc bằng PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện chỉ là 14,0%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 24,6% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

Theo nghiên cứu của Poon và cộng sự (2010), xét nghiệm nồng độ PAPP-A có thể giúp cải thiện độ chính xác của dự báo TSG sớm, khi phối hợp với các yếu tố nguy cơ mẹ cải thiện tỷ lệ phát hiện TSG sớm từ 37,0% lên 45,9% và 47,0% lên 59,5%, tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Đối với dự báo TSG muộn, tỷ lệ phát hiện 31,7% và 45,2% tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%, tuy nhiên, PAPP-A không có giá trị trong dự báo tăng HA thai nghén [27]. Kết quả một số nghiên cứu khác cũng tương tự, nghiên cứu của Ranjit Akolekar cung cho kết quả tương tự, tỷ lệ dự báo TSG sớm khi phối hợp PAPP-A và yếu tố nguy cơ mẹ là 47,0% và 58,3%, tương ứng lệ dương tính giả 5% và 10%, và đối với TSG muộn, tỷ lệ phát hiện 27,8% và 37,4% tương ứng lệ dương tính giả 5% và 10% [1]. Nghiên cứu của Felicity J Park, phối hợp PAPP-A và yếu tố nguy cơ mẹ cho diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG sớm (0,741; 0,725-0,758) tốt hơn dự báo TSG muộn (0,695; 0,678- 0,711), tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 33,3% và 50,0% với tỷ lệ dương tính giả tương ứng 5% và 10%, tỷ lệ phát hiện TSG muộn chỉ 8,5% và 25,4% với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10% [11].

Nhìn chung, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy PAPP-A khi phối hợp với các yếu tố dự báo khác làm cải thiện khả năng dự báo TSG và kết quả dự báo TSG sớm cho kết quả khả quan hơn trong khi có nhiều hạn chế trong dự báo TSG muộn.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu trên 2.998 trường hợp đánh giá PAPP-A và β hCG tự do tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Không có sự khác biệt giá trị của β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển TSG sớm, muộn và tăng HA thai nghén so với nhóm thai phụ có kết quả thai kỳ không phát triển các rối loạn tăng HA.
- Giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển TSG sớm (0,653 MoM) và nhóm thai phụ TSG muộn (0,744 MoM) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển TSG (1,039 MoM).
- Diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm, TSG muộn của PAPP-A (MoM) tương ứng là 0,760 và 0,640. Phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ cải thiện diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm 0,836.
- Phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ và PAPP-A, tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 36,4% và 54,6%, lệ dương tính giả tương ứng là 5% và 10%. Đối với TSG muộn, sàng lọc bằng PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện chỉ 14,0%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 24,6% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

Tài liệu tham khảo

1. Akolekar Ranjit, Argyro Syngelaki, Rita Sarquis, Mona Zvanca, Kypros H. Nicolaides (2011), "Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks", *Prenat Diagn* 2011, 31: p. 66-74.

2. Akolekar Ranjit, Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. (2013), "Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers". *Fetal Diagn Ther* 2013, 33(1): p. 8-15.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), "Chapter 3: Prediction of Preeclampsia", *Hypertension in Pregnancy*, p. 21-27. 70.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), "Chapter 1: Classification of Hypertensive Disorders", *Hypertension in Pregnancy*, p. 13-17.

5. Anna Yliniemi, Kaarin Makikallio, Teemu Korpimäki, Heikki Kouru, Jaana Marttala, Markku Ryyanen (2015), "Combination of PAPP-A, fhCG, AFP, PIGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia". *Clin Med Insights Reprod Health* 2015, 9: p. 13-20.

6. Bdoah Y., Elchalal U., Natanson Yaron S., Yechiam H., Bdoah Abram T., Greenfield C., Goldman Wohl D., Milwidsky A., Rana S., Karumanchi S.A., Yagel S., Hochner Celnikier D. (2014), "Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1", *Hypertens Pregnancy* 2014 May, 33(2): p. 250-259.

7. Bodnar L.M., Nessel R.B., Markovic N., Roberts J.M. (2005), "The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index", *Ann Epidemiol*, 15(7): p. 475-482.

8. Di Lorenzo G., Ceccarelli M., Cecotti V., Ronfani L., Monasta L., Vecchi Brumatti L., Monticob M., D'Ottavio G. (2012), "First trimester maternal serum PIGF, free- β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia". *Placenta* 33 (2012): p. 495-501.

9. Dini Hui, Nan Okun, Kellie Murphy, John Kingdom, Elizabeth Uleryk, Prakesh S. Shah (2012), "Combinations of Maternal Serum Markers to Predict Preeclampsia, Small for Gestational Age, and Stillbirth: A Systematic Review", *J Obstet Gynaecol Can*;34 (2): p. 142-153. 46.

10. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Porter T.F., Luthy D., Comstock C.H., Hankins G., Berkowitz R.L., Merkatz I., Craigo S.D., Timor Tritsch I.E., Carr S.R., Wolfe H.M., Vidaver J., D'Alton M.E. (2004), "First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population – based screening study (the FASTER Trial)". *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct, 191(4): p. 1446-1251.

11. Felicity J. Park, Constance H.Y. Leung, Leona C.Y. Poon, Paul F. Williams, Samantha J. Rothwell, Jon A. Hyett (2013), "Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy", *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. DOI: 10.1111/ajo.12126.

12. Gary Cunningham F., Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield (2014), "Hypertensive Disorders" *Williams Obstetrics* 24th. P. 1507-1612.

13. Gifford R.W., August P., Chesley L.C. (1990), "National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy", *Am. J. Obstet and Gynecol*, 163: p. 1689-1712.

14. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (2014), "The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP". *An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4: p. 97-104.

15. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (2008), "Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy", *JOGC Clinical practice guideline*, March JOGC Mars 2008.

16. Kang J.H., Farina A., Park J.H., Kim S.H., Kim J.Y., Rizzo N., Elmakky A., Jun H.S., Hahn W.B., Cha D.H. (2008), "Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity". *Prenat Diagn* 2008 Aug, 28(8): p. 704-709.

17. Lê Tuấn Linh, Nguyễn Việt Nhân, Hà Thị Minh Thị, Đoàn Hữu Nhật Bình, Đoàn Thị Duyên Anh, Lê Thanh Nhã Uyên, Lê Phan Tường Quỳnh (2013), "Nghiên cứu hiệu chỉnh bởi số trung vị PAPP-A và β -hCG tự do trong huyết thanh thai phụ sàng lọc trước sinh quý I tại

bệnh viện đại học y dược Huế", *Tạp chí Y Dược Học Số 13*, tr. 20-28.

18. Nguyễn Thị Thanh Loan (2012), "Nghiên cứu hiệu quả điều trị tiền sản giật nặng bằng phương pháp chấm dứt sớm thai kỳ hoặc điều trị duy trì, Luận án thạc sĩ", Đại học Y Dược Huế.

19. Lê Thị Mai (2004), "Nghiên cứu tình hình sản phụ bị nhiễm độc thai nghén tại BV PSTW trong năm 2003", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

20. Mihaela Daniela Oancea, Nicolae Costin, Daria Maria Pop, Razv An Ciorte, Dan Miha (2013), "Evaluation of serum β -hCG and PAPP-A levels in pregnant women at risk of developing preeclampsia". *Clujul Medical* 2013, 86 (4). p. 347-351.

21. National Heart Foundation of Australia (2008), "Guide to management of hypertension 2008", <http://www.heartfoundation.org.au>.

22. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010), "Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy", *NICE clinical guideline 107*. www.nice.org.uk/guidance/CG107.

23. Bạch Ngô (2001), "Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị tiền sản giật – sản giật tại Khoa Sản Bệnh viện Trung ương Huế", Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế

24. Ozkan Ozdamar, Ismet Gun, Ugur Keskin, Necmettin Kocak, Ercument Mungen (2014), "The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of pre-eclampsia". *Pak J Med Sci* 2014 May-Jun, 30(3): p. 568-573.

25. Poon L.C.Y., Kypros H. Nicolaides. (2014), "Early Prediction of Preeclampsia", *Obstetrics and Gynecology International*, Volume 2014, Article ID 297397.

26. Poon L.C.Y., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. (2010), "Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a correlative approach". *J Hum Hypertens* 2010 Feb, 24 (2): p. 104-110.

27. Poon L.C.Y., Kypros H. Nicolaides (2014), "First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia". *Prenatal Diagnosis* 2014, 34: p. 618-627.

28. Simon Grill, Corinne Rusterholz, Rosanna Zanetti-Dällenbach, Sevgi Tercanli, Wolfgang Holzgreve, Sinu3the Hahn, Olav Lapaire (2009), "Potential markers of preeclampsia – a review". *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7: p. 70.

29. Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S., Wikström A.K. (2012), "Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia", *Am J Hypertens*, 25(1): p. 120-125.

30. Spencer K., Cowans Nicholas J., Kypros H. Nicolaides (2008), "Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and risk of preeclampsia", *Prenat Diagn*, 28: p. 7-10.

31. Spencer K., Heath V., El Sheikhahn A., Ong C.T.Y., Nicolaides K.H. (2005), "Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations", *Prenatal Diagnosis*, 25: p. 365-369.

32. Spencer K., Ong C.T.Y., Liao A.W.J., Nicolaides K.H. (2000), "The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities", *Prenatal Diagnosis*, 20: p. 491-494.

33. Spencer K., Cowans N.J., Cheftetz I., Tal J., Meiri H. (2007), "First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia", *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Feb, 29(2): p. 128-134.

34. Ngô Văn Tài (2006), "Tiền sản giật và sản giật", Nhà xuất bản Y học.

35. Nguyễn Thị Bích Vân, Trần Danh Cường, Nguyễn Đức Hình (2012), "Giá trị của xét nghiệm huyết thanh sàng lọc quý I trong dự báo Tiền sản giật", *Y học thực hành*, 822, số 5/2012, p. 35-38.

36. Nguyễn Thành Vinh (2013), "Nghiên cứu giá trị một số đặc điểm lâm sàng và Doppler dòng mạch tử cung tại thời điểm tuổi thai 11 tuần – 14 tuần trong dự báo tiền sản giật", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Huế.

37. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. (2012), "A competing risks model in early screening for preeclampsia". *Fetal Diagn Ther* 2012, 32(3): p. 171-178.

38. Youssef A., Righetti F., Morano D., Rizzo N., Farina A. (2011), "Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia", *Prenat Diagn*, 31(12): p. 1141-1146.

39. Yu C.K.H., Smith G.C., Papageorgiou A.T., Cacho A.M., Nicolaides K.H. (2005), "An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women", *Am J Obstet Gynecol* 2005 Aug;193(2): p. 429-436.

NHẬN XÉT THÁI ĐỘ XỬ TRÍ SẢN KHOA Ở THAI PHỤ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Vũ Mai Phương⁽¹⁾, Lê Thị Thanh Tâm⁽²⁾, Đặng Thị Minh Nguyệt⁽³⁾
(1) Bệnh viện PS Hải Phòng, (2) Đại học Y khoa Vinh, (3) Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét thái độ xử trí sản khoa ở thai phụ ĐTĐTK 3 tháng cuối tại bệnh viện phụ sản Trung Ương.

Đối tượng nghiên cứu: 415 thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK tuổi thai từ 28 tuần trở lên, trong 2 năm 2012-2013.

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả.
Kết quả: kết thúc thai kì từ 38 tuần trở lên 90,12%; 1,21% từ 28 đến 33 tuần. Mổ đẻ là 76,38%, đẻ thường 22,16% và forcep 1,45%. Có 82,96% mổ đã có chuyển dạ, 17,04 % đình chỉ thai nghén. Mổ lấy thai vì ĐTĐTK đơn thuần 46,30%, thai to 18,29%, và vết mổ cũ là 13,56%. Biến chứng rách CTC, tụ máu sau đẻ chủ yếu là do thai to và forceps. Có 2 trường hợp chảy máu phải truyền máu. Sơ sinh 4,09% hạ ĐH sau sinh, 0,72% trường hợp hạ canxi máu và chấn thương do forceps 0,48%.

Kết luận: Hơn 90% kết thúc thai kì khi tuổi thai ≥38 tuần. Mổ đẻ là 76,38%, đẻ thường là 22,65% và forceps là 1,45%. Mổ vì ĐTĐTK đơn thuần là 46,30%. Tai biến rách CTC, tụ máu TSM là 2,89%, truyền máu là 0,48%. Có 1 trường hợp thai chết lưu và 2 trường hợp con bị sang chấn.

Từ khóa: đại tháo đường thai nghén, xử trí sản khoa.

Abstract

STUDY OBSTETRICAL MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS IN PREGNANT WOMEN IN NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Object: Study obstetrical management of diabetes mellitus in the third trimester pregnant women in National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường thai nghén (ĐTĐTK) là một bệnh cảnh đặc biệt của ĐTĐ, nếu không được chẩn đoán và điều trị sẽ gây nhiều tai biến cho mẹ và thai nhi. Đặc biệt ĐTĐTK được xem là một trong những nguyên nhân chính làm gia tăng tỷ lệ ĐTĐ. Trong thực hành lâm sàng mục tiêu chính của chẩn đoán và điều trị

Subjects: 415 pregnant women who was diagnosed with gestational diabetes mellitus and had over 28 week gestational age delivered in National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Methods: Retrospective descriptive study.
Results: the labour happen over 38 weeks of gestational age (90.12%), from 28 to 33 weeks (1.21%). The proportion of C-section was quite high (76.38%), the remaining part was vaginal delivery (22.16%) and forceps (1.45%). 82.96% pregnancies had C-section when labour, 17.04% pregnancies had to induct labour. The indication of C-section was merely diabetes mellitus pregnancy (46.30%), fetal macrosomia (18.29%), prior C-section (13.56%). The most common complication of delivery was cervical tear and hematoma because of macrosomia and forceps. There was 2 case with blood transfusion. Neonatal complications: hypoglycemia (4.09%), hypocalcemia (0.72%) and 2 cases of neonatal injury due to forceps (0.48%).

Conclusion: pregnant women with diabetes mellitus was stopped more than 38 week (90%). The way of delivery was C-section (76.38%), vaginal delivery (22.65%) and forceps (1.45%). The indication of C-section was merely diabetes mellitus pregnancy (46.30%). Complication was cervical tear, perineal hematoma (2,89%), blood transfusion (0.48%). There were 1 case of fetal demise and 2 case of neonatal injury due to forceps.

Keywords: gestational diabetes, obstetrical management.

ĐTĐTK là đưa tỷ lệ biến chứng thai sản về tương đương với nhóm thai nghén không có ĐTĐ [1]. Để đạt được điều này, chúng ta cần phải đồng thời kiểm soát tốt chuyển hóa, quản lý thai kỳ chặt chẽ, cân nhắc chọn thời điểm kết thúc thai kỳ và chọn phương pháp đẻ có lợi nhất cho cả mẹ và con. Xử trí sản khoa đối với thai phụ ĐTĐTK là một trong các vấn đề quan

trọng mà các bác sĩ sản khoa đang tập trung nghiên cứu với mong muốn tìm được ra giải pháp tối ưu làm giảm biến chứng cho mẹ và con [2]. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn nhiều điểm chưa thống nhất. Vì vậy để tìm hiểu thêm về vấn đề này chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Nhận xét thái độ xử trí sản khoa ở thai phụ ĐTĐTK 3 tháng cuối tại bệnh viện phụ sản Trung Ương.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Các thai phụ có hồ sơ bệnh án được chẩn đoán ĐTĐTK có tuổi thai từ 28 tuần trở lên, đẻ tại Bệnh viện phụ sản Trung ương từ 01/01/2012 -31/12/2013

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu
- Đã được chẩn đoán ĐTĐTK tại chuyên khoa nội tiết.
- Hoặc xét nghiệm ĐH khi vào viện đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK theo ADA 2007 mà trước đó chưa được chẩn đoán ĐTĐTK.
- Hoặc xét nghiệm ĐH bất kì khi vào viện ≥ 11,1 mmol/l mà trước đó chưa được chẩn đoán ĐTĐ.

Tiêu chuẩn loại trừ
- Không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK.
- ĐTĐTK không đẻ tại bệnh viện phụ sản Trung ương.
- Có tiền sử mắc các bệnh gây tăng ĐH thứ phát hoặc dùng một trong các thuốc gây tăng ĐH: Truyền đường, lợi tiểu, thuốc chẹn β giao cảm...

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả

3. Kết quả

3.1. Tuổi thai khi kết thúc thai kì.

Bảng 1. Tuổi thai kết thúc thai kì

Tuổi thai	Số lượng	Tỷ lệ %
28-33	5	1,21
34-37	36	8,67
≥38	374	90,12
Tổng số	415	100,00

Trong số 415 sản phụ thuộc đối tượng nghiên cứu, hầu hết thai nhi khi kết thúc thai kì từ 38 tuần tuổi trở lên với 90,12%, điều này là phù hợp vì đa số thai phụ vào viện khi tuổi thai ≥ 38 tuần; từ 34 đến 37 tuần chiếm 8,67% và chỉ có 1,21% từ 28 đến 33 tuần.

3.2. Phương pháp đẻ

Trong số 415 sản phụ thuộc đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ mổ đẻ là khá cao đến 76,38%, còn lại là đẻ thường 22,16% và forcep 1,45%.

Trong số 317 sản phụ mổ đẻ, chúng tôi thấy đa số (82,96%) sản phụ được mổ khi đã có chuyển dạ, chỉ có 17,04 % là phải chủ động đình chỉ thai nghén.

Bảng 2. Phương pháp đẻ

Phương pháp đẻ	Số lượng	Tỷ lệ %		Số lượng	Tỷ lệ %
Mổ đẻ	317	76,38	Chuyển dạ	263	82,96
			Chủ động	54	17,04
Đẻ thường	92	22,16	Chuyển dạ	91	98,92
			Gây chuyển dạ	1	1,08
Forceps	6	1,45	Chuyển dạ	6	100,00
			Gây chuyển dạ	0	0,00
Tổng	415	100,00		415	

3.3. Các chỉ định mổ lấy thai

Bảng 3. Chỉ định mổ

Các chỉ định mổ	Số lượng	Tỷ lệ %
TSG, HA cao	26	8,20
Mổ cũ	43	13,56
Thai to	58	18,29
Thai suy	7	2,20
Đầu không lọt	8	2,52
ĐTĐTK – Rau tiền đạo	5	1,57
ĐTĐTK đơn thuần	147	46,30
ĐTĐTK – các yếu tố đẻ khó khác	23	7,25
Tổng	317	100,00

* Các yếu tố đẻ khó khác (Ngôi bất thường, bất cân xứng thai – khung chậu, CTC không tiến triển...) Tỷ lệ mổ lấy thai vì ĐTĐTK đơn thuần chiếm tỷ lệ khá cao (46,30%), tiếp theo đến là thai to (18,29%), và vết mổ cũ là (13,56%).

3.4. Liên quan cách đẻ và trọng lượng sơ sinh

Bảng 4. Liên quan cách đẻ và trọng lượng sơ sinh

Trọng lượng (g)	Mổ đẻ		Đẻ đường dưới		P
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥3500	71	22,40	20	20,40	0,327
<3500	246	77,60	78	79,60	
Tổng	317	100,00	98	100,00	

Số trẻ được sinh ra bằng phương pháp mổ lấy thai và đẻ đường dưới có cân nặng < 3500g gấp gần 4 lần số trẻ có cân nặng ≥ 3500g. Sự khác biệt giữa phương pháp đẻ và trọng lượng thai nhi là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.5. Chỉ số Apgar

Trong số 414 trẻ (1 thai lưu) chỉ số Apgar ở phút thứ nhất đa số là tốt, chỉ có 3 trường hợp Apgar ≤ 7 điểm gặp ở thai non tháng. Tuy nhiên chỉ số này ở phút thứ 5 thì 100% đều >7 điểm.

3.6. Biến chứng của mẹ sau đẻ

Bảng 5. Biến chứng mẹ sau đẻ

Biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng	7	1,69
Rách CTC, tụ máu	12	2,89
Chảy máu	3	0,72
Truyền máu	2	0,48

Trong số 415 sản phụ thuộc đối tượng nghiên cứu, biến chứng rách CTC, tụ máu sau đẻ là gặp nhiều nhất, những trường hợp này chủ yếu là do thai to và forceps, tiếp theo là nhiễm trùng vết mổ. Có 2 trường hợp chảy máu phải truyền máu là do forceps bị tụ máu, rách sâu tầng sinh môn.

3.7. Biến chứng sơ sinh

Biến chứng sơ sinh chúng tôi gặp 4,09% trường hợp hạ ĐH sau sinh, 0,72% trường hợp hạ canxi máu sau sinh và 2 trường hợp chấn thương trong đẻ do forceps chiếm tỷ lệ 0,48%.

4. Bàn luận

4.1. Tuổi thai kết thúc thai kỳ

90% sản phụ ĐĐTK chờ đến đủ tháng để kết thúc thai kỳ. Sản phụ đẻ non chỉ chiếm 10%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương đương với tác giả nước ngoài và tác giả Nguyễn Thị lệ Thu [3], nhưng lại thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Thế Bách (35,8%) [4]. Có lẽ do hiện nay thai phụ ĐĐTK được khám sàng lọc sớm và theo dõi quản lý thai nghén tốt hơn, cũng như điều kiện dịch vụ y tế tốt đã góp phần làm giảm tỷ lệ sinh non.

Việc quyết định thời điểm nào kết thúc thai kì nhằm tránh được các biến chứng cho mẹ và thai. Trước đây việc sàng lọc ĐĐTK cũng như kiểm soát đường huyết còn có nhiều khó khăn, nên biến chứng thai lưu khá cao. Vì vậy đã có những khuyến cáo nên lấy thai ra ở tuổi thai 36 tuần tránh biến chứng thai lưu, nhất là những thai phụ kiểm soát đường huyết không tốt. Nhưng sau đó lại gặp rất nhiều những biến chứng ở sơ sinh của các bà mẹ ĐĐTK đình chỉ thai nghén ở tuổi thai trước 38 tuần, như suy hô hấp, bệnh lý phổi.... Vì vậy, lựa chọn thời điểm tối ưu để kết thúc thai kỳ ở thai phụ ĐĐTK là sự cân nhắc giữa việc cho đẻ sớm để tránh nguy cơ thai chết trong bụng tử cung và để phòng thai phát triển quá mức với việc cho đẻ sớm nhiều khả năng phải mổ lấy thai (do mổ chủ động hay gây chuyển dạ thất bại) và hậu quả của sơ sinh non tháng.

Chọn đúng thời điểm kết thúc thai kì, ngoài các yếu tố tiên lượng thường quy, cần phải dựa vào tình trạng kiểm soát đường huyết, trọng lượng thai và độ trưởng thành phổi của thai. Hội ĐĐĐ hoa kỳ (ADA) khuyến rằng: “kéo dài thai kỳ quá 38 tuần làm tăng nguy cơ thai to mà không làm giảm được tỷ lệ mổ đẻ, vì thế nên cho đẻ vào lúc 38 tuần trừ khi có chỉ định khác về sản khoa” [2]. Trong khi đó

hội sản phụ khoa Hoa kỳ (ACOG) lại nhấn mạnh rằng: “thời điểm kết thúc thai kỳ là tương đối mở, khi kiểm soát ĐH tốt và không có các biến chứng khác thì không có bằng chứng cổ vũ cho việc cho đẻ trước 40 tuần”[2]. Hội thảo lần thứ 5 về ĐĐTK khuyến: “không có số liệu ủng hộ cho việc đẻ trước 38 tuần nếu không có bằng chứng khách quan về tổn thương của mẹ hay của thai. Hiện cũng không có số liệu để kết luận rằng có tăng tỷ lệ chết hoặc các biến chứng chu sinh ở con của các bà mẹ ĐĐTK được kiểm soát tốt nếu để thai kỳ tiếp tục phát triển tới 40 tuần tuổi thai” [5].

Các lý do trên đã khiến cho thời điểm kết thúc thai kỳ khác nhau và gây tranh cãi trong thái độ xử trí sản khoa đối với thai phụ ĐĐTK.

4.2. Phương pháp đẻ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mổ đẻ gấp 3 lần tỷ lệ đẻ đường dưới. Tỷ lệ MLT của chúng tôi (76,38%) gần tương đương với tác giả Nguyễn Thế Bách nhưng cao hơn so với các tác giả khác. Sở dĩ tỷ lệ MLT cao như vậy là vì chỉ định mổ trong ĐĐTK quá rộng rãi. Ngoài các chỉ định mổ tuyệt đối thì các chỉ định mổ tương đối khá nhiều. Một lý do nữa, cũng là hiện tượng khá phổ biến, đó là MLT vì chẩn đoán ĐĐTK.

4.3. Các chỉ định mổ lấy thai

Tỷ lệ MLT do các nguyên nhân ĐĐTK, thai to, mổ cũ chiếm tỷ lệ cao nhất. Thai to là một trong những biến chứng của ĐĐTK. Tỷ lệ mổ vì thai to trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 18,29%. Tỷ lệ này gần tương đương so với Nguyễn Thị lệ Thu (2010) là 23,6% và Nguyễn Thế Bách (2008) là 35,5%. Để ước tính trọng lượng thai, siêu âm 2 chiều được kiểm chứng là có độ chính xác tương đương khám lâm sàng và có độ sai số từ 15-20% [2],[6]. Chính vì có sự sai số như vậy nên đã đẩy tỷ lệ chỉ định mổ trước sinh vì thai to nên cao hơn so với thực tế sau khi mổ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy, có một tỷ lệ nhất định MLT vì ĐĐTK (46,30%). Nghiên cứu của Naylor D. C và cộng sự thực hiện năm 1996, tiến hành trên 3778 thai phụ tại Canada [7]. Trong nghiên cứu này, nhóm ĐĐTK kiểm soát không tốt gồm 115 thai phụ, chẩn đoán ĐĐTK không được tiết lộ và không được điều trị kiểm soát ĐH. Tỷ lệ MLT (29,6%) cao hơn so với không ĐĐTK (20,2%) và tỷ lệ thai to so sánh giữa 2 nhóm này là 28,7% so với 13,7%. Nhóm ĐĐTK kiểm soát tốt gồm 143 thai phụ, là nhóm công khai chẩn đoán và được điều chỉnh đường huyết. Mặc dù tỷ lệ thai to thấp

hơn so với nhóm ĐĐTK kiểm soát không tốt (10,5%-13,7%) và thấp hơn rất nhiều so với nhóm không ĐĐTK (10,5%-28,7% với $p<0,001$), nhưng tỷ lệ MLT vẫn cao hơn nhóm không ĐĐTK (33,6%-20,2% với $p<0,01$), Naylor và cộng sự đã cho rằng chính sự công khai chẩn đoán ĐĐĐ đã ảnh hưởng tới chỉ định MLT. Kết luận này cũng được Sela Y [6] nhấn mạnh trong bài báo khi bàn về thái độ xử trí sản khoa đối với thai phụ ĐĐTK: tỷ lệ mổ lấy thai thường cao hơn ở thai phụ ĐĐTK và có hiện tượng MLT vì đó là thai phụ ĐĐTK.

Chỉ định MLT chỉ vì ĐĐTK là một chỉ định chưa chặt chẽ. Nếu chúng ta chỉ định mổ chưa đúng, chưa chặt chẽ, thì sẽ làm tăng tỷ lệ mổ đẻ nói chung đặc biệt là tăng tỷ lệ mổ đẻ ở người con so. Điều đó đồng nghĩa với tăng nguy cơ thai nghén cho lần sau, như chữa vết mổ, rau tiền đạo, rau cài răng lược... làm tăng gánh nặng cho bác sĩ sản phụ khoa và để lại hậu quả nặng nề cho người bệnh.

Hội thảo quốc tế lần thứ 5, khuyến cáo “không được thái quá trong thái độ xử trí với thai phụ được dán nhãn ĐĐTK như việc tăng chỉ định MLT hoặc cho trẻ sơ sinh nhập khoa sản sóc tích cực vô căn cứ [5].

Qua đó chúng tôi cũng thấy kiểm soát đường huyết không phải là yếu tố quan trọng nhất, còn nhiều yếu tố khác ngoài đường huyết làm thay đổi tỷ lệ MLT ở thai phụ ĐĐTK.

4.4. Trọng lượng thai

Trong ĐĐTK, kiểm soát ĐH quá mức cần thiết hoặc ăn kiêng thái quá có thể dẫn đến thai nhẹ cân khi sinh.

Hội thảo quốc tế lần thứ 4 về ĐĐTK (1997) chủ yếu khuyến cáo nghiên cứu sử dụng các yếu tố nguy cơ để phục vụ chẩn đoán ĐĐTK [8]. Đến hội thảo quốc tế lần thứ 5 (2005) thì định hướng chủ yếu tập trung nghiên cứu về các nguy cơ mới, những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được để xây dựng các chiến lược phòng ĐĐTK [5]. Thai to và thai kém phát triển là các yếu tố nguy cơ đó. Tỷ lệ mổ đẻ có trọng lượng thai < 3500g cao gấp 3,5 lần trọng lượng thai ≥ 3500g, chứng tỏ rằng còn rất nhiều yếu tố khác ngoài thai to trong ĐĐTK đã làm ảnh hưởng đến tỷ lệ MLT.

Đối với đẻ thường đẻ con ≥ 3500g chúng tôi gặp ở các sản phụ sinh con rạ, tiền sử đẻ con to, hay sản phụ ĐĐTK vào viện khi cổ tử cung đã mở nhiều. Còn đa số là đẻ thường với trọng lượng thai < 3500g.

4.5. Biến chứng của mẹ sau đẻ

Nhiễm trùng sau đẻ chúng tôi gặp 7 trường

hợp chiếm tỷ lệ 1,69% gần tương đương với tác giả Nguyễn Thế Bách (2008), tỷ lệ này là 2,9%[4].

Chúng tôi gặp 3 (0,72%) trường hợp chảy máu sau đẻ phải truyền máu đều ở nhóm thai phụ đẻ forcep. Như vậy vấn đề đặt ra là trong khi tỷ lệ MLT của thai phụ ĐĐTK chiếm tỷ lệ rất cao, chỉ định mổ của ĐĐTK quá rộng rãi, tỷ lệ biến chứng trong và sau mổ không có gì đặc biệt so với nhóm không ĐĐTK thì các bác sĩ sản khoa nên cân nhắc giữa mổ đẻ và forcep để hạn chế đến mức thấp nhất biến chứng cho mẹ và con.

4.6. Biến chứng sơ sinh

Biến chứng thường gặp nhất là thai to, tiếp đến là hạ ĐH sơ sinh. Tỷ lệ thai to của chúng tôi cao hơn Vũ Bích Nga [9] nhưng thấp hơn nhiều so với các tác giả khác. Có lẽ do vậy nên trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ hạ ĐH và canxi máu cũng thấp hơn.

Chấn thương trong cuộc đẻ chúng tôi gặp 2 trường hợp tụ máu dưới da đầu do hậu quả của forceps. Còn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ Thu gặp 1 trường hợp sai khớp vai và tổn thương đám rối thần kinh cánh tay do đẻ thai to.

Tuy nhiên tất cả các nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn rất nhỏ, số lượng biến chứng sơ sinh cho thấy thấp.

Hội thảo quốc tế lần thứ 5 về ĐĐTK khuyến cáo: “chẩn đoán và xử trí tích cực ĐĐTK làm giảm tỷ lệ biến chứng sản khoa và biến chứng sơ sinh về ngang với tỷ lệ chung của cộng đồng [5].

5. Kết luận

Hơn 90% sản phụ ĐĐTK kết thúc thai kì khi tuổi thai ≥ 38 tuần.

- Tỷ lệ mổ đẻ là 76,38%, đẻ thường là 22,65% và forceps là 1,45%. Trong các trường hợp mổ lấy thai: mổ vì ĐĐTK đơn thuần là 46,30%, mổ vì thai to là 18,29%, mổ cũ là 13,56%, TSG là 8,20%, thai suy: 2,20%, đầu không lọt: 2,52% và ĐĐTK kèm các yếu tố đẻ khó khác là 7,25%. Tai biến do mổ chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ chiếm 1,69%.

- Trong những trường hợp đẻ đường dưới: trọng lượng thai < 3500g chiếm 79,60% và ≥ 3500g là 20,40%, tai biến rách CTC, tụ máu TSM là 2,89%, chảy máu phải truyền máu là 0,48%.

- Tỷ lệ đẻ non là 9,87%, TSG là 3,61% và thai to ≥ 4000g là 4,58%.

- Có 1 trường hợp thai chết trong bụng tử cung và 2 trường hợp con bị sang chấn trong đẻ forceps.

Tài liệu tham khảo

1. Fortner et al. Endocrine Disorders of Pregnancy; Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics, the, 3rd Edition Lippincott Williams and Wilkins. 2007, 13, 1-24.

2. Sela .Y, Elchalal. U, Itamar.R. Managing labor and delivery of thediabetes Mother.Expert rev of obstet gynecol. Medscape diabetes & Endocrinology 2009; 4 (5), 547-554.

3. Nguyễn Thị Lệ Thu. Nghiên cứu tỷ lệ và cách xử trí trong chuyển dạ đối với thai phụ đái tháo đường thai nghén tại khoa sản bệnh viện Bạch Mai; Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hà Nội. 2010.

4. Nguyễn Thế Bách. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến chuyển dạ ở sản phụ đái tháo đường tại bệnh viện phụ sản Trung Ương. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học, trường đại học y Hà Nội, 2008. 30-53

5. Metzger B et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational

Diabetes Mellitus;Diabetes care, Supplement 2. 2007, S531-S26.

6. Conway D.L. Obstetric Management in Gestational Diabetes; Diabetes care, supplement 2 July 2007, 175-180.

7. Willer A.K et al. The impact of risk factor and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central european women; J clin endocrinol metab. 2008, 93(5), 1689-1695

8. Metzger B et al. Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus:Summary and recommendations of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes care, Supplement 2, B. 1998, 161-B167

9. Vũ Bích Nga. Nghiên cứu ngưỡng glucose máu lúc đói để sàng lọc đái tháo đường thai kỳ và bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị, Luận văn tiến sỹ y học, trường đại học Y Hà Nội. 2009, tr 62-90.

NHẬN XÉT VỀ CÁC CHỈ ĐỊNH MỔ LẤY THAI ĐỐI VỚI SẢN PHỤ CON SO TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG NĂM 2014

Nguyễn Thị Lan Hương⁽¹⁾, Đỗ Thị Hằng Nga⁽¹⁾, Nguyễn Thanh Phong⁽²⁾
(1) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, (2) Trường CĐ Y tế Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ mổ lấy thai (MLT) đối với sản phụ con so tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương (BVPSTW) năm 2014; Nhận xét các chỉ định MLT đối với sản phụ con so nhằm tìm ra nguyên nhân làm tăng tỷ lệ MLT.

Đối tượng nghiên cứu: tất cả các sản phụ con so, tuổi thai ≥ 23 tuần, được MLT tại BVPSTW từ 01/12/2014 đến 31/12/2014.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang bằng phương pháp hồi cứu.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ MLT con so /tổng số đẻ: 19,2%. Tỷ lệ MLT con so /tổng số mổ đẻ: 37,1%. Tỷ lệ MLT con so /tổng số đẻ con so: 42,9%. Có 26 loại chỉ định MLT, có nhiều trường hợp có ≥ 2 chỉ định phối hợp, chia thành 4 nhóm lớn: Nhóm chỉ định do nguyên nhân đường sinh dục: 9,0%; Nhóm chỉ định nguyên nhân do mẹ: 36,4%; Nhóm chỉ định nguyên nhân do thai: 63,9%; Nhóm chỉ định do phần phụ của thai: 21,3%. Các chỉ định hay gặp nhất: IVF 24,6%; thai to 18,5%; song thai 17,9%.

Kết luận: Tỷ lệ MLT con so cao. Có 26 loại chỉ định MLT, chia thành 4 nhóm lớn. Các chỉ định hay gặp nhất: IVF, thai to, song thai.

Từ khoá: mổ lấy thai, con so.

Abstract

ASSESSMENT OF CESAREAN SECTION INDICATIONS IN

NULLIPAROUS WOMEN AT THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 2014

Objectives: To assess the rate of the cesarean section in nulliparous women at the national hospital of OB/GYN. To assess the cesarean section indications in nulliparous for detection the causes affecting the rise of rate of of the cesarean section.

Materials and methods: all cesarean section in nulliparous women from 1/12/2014 to 31/12/2014. Gestational age ≥ 23 was included. A retrospective study.

Results: The rate of cesarean section in nulliparous women per total deliveries was 19,2%. The rate of cesarean section in nulliparous women per total cesarean section was 37,1%. The rate of cesarean section in nulliparous women per total deliveries of nulliparous women was 42,9%. There were 26 types of cesarean section indications. There were a lot of combined indications. Indications related to genital tracts: 9%. Maternal diseases: 36,4%. Indications of fetus : 63,9%. Indications of placenta: 21,3%. The most common indication was IVF 24,6%, macrosomia 18,5%, twin 17,9%.

Conclusions: the rate of the cesarean section in nulliparous women is high. There were 26 types of cesarean section indications. The most common indication was IVF, macrosomia, twin.

Key words: cesarean, nulliparous women.

1. Đặt vấn đề

Mổ lấy thai (MLT) là một phẫu thuật mở tử cung ra để lấy thai, rau và màng rau qua đường rạch trên bụng hoặc qua túi cùng âm đạo trong một số ít trường hợp [1]. MLT có lịch sử lâu đời, từ năm 1610. Phẫu thuật MLT ngày càng hoàn thiện, tỷ lệ MLT ở nhiều nước trên thế giới cũng có xu hướng tăng nhanh trong vòng hai mươi năm trở lại đây, đặc biệt là ở các nước phát triển. Việt Nam cũng không ngoại lệ, là một nước có tỷ lệ MLT ngày càng tăng, được áp dụng rộng rãi không những ở tuyến trung ương, mà

còn cả ở tuyến tỉnh, tuyến huyện. Trên thực tế, chúng ta đều biết đẻ đường âm đạo là phương pháp sinh lý và tốt nhất cho mẹ và thai. MLT chỉ nên thực hiện trong những trường hợp không thể sinh đường âm đạo hoặc do bệnh lý của mẹ hoặc của thai không cho phép đẻ đường dưới. Tuy nhiên có nhiều yếu tố làm cho chỉ định MLT ngày càng tăng nhanh, trong đó có những chỉ định mang tính xã hội hoặc mang tính chủ quan của thầy thuốc. Chỉ định MLT ở sản phụ con so tăng không những làm tăng tỷ lệ mổ nói chung mà còn tăng tỷ lệ MLT do nguyên nhân mổ cũ sau này,

đồng thời làm ảnh hưởng không tốt tới sức khỏe của người phụ nữ cũng như dẫn đến các chi phí khác. Để giảm bớt tỷ lệ MLT, việc xem xét, kiểm soát để đưa ra những chỉ định mổ hợp lý ở các sản phụ con so là hết sức cần thiết. Đứng trước thực trạng đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nhận xét về các chỉ định MLT đối với sản phụ con so tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2014” nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ MLT đối với sản phụ con so tại BVPSTW năm 2014 và nhận xét các chỉ định MLT đối với sản phụ con so nhằm tìm ra nguyên nhân làm tăng tỷ lệ MLT.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn
- Các sản phụ con so, có tuổi thai từ 23 tuần trở lên, được MLT tại BVPSTW từ 01/12/2014 đến 31/12/2014.
- Hồ sơ phải đảm bảo có đủ các thông tin cần thiết về phía sản phụ và trẻ sơ sinh theo yêu cầu của nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ
- Thiếu các dữ liệu cơ bản trong hồ sơ nghiên cứu.
- Sản phụ được mổ ở nơi khác, chuyển đến bệnh viện trong cùng khoảng thời gian nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu
Nghiên cứu mô tả cắt ngang bằng phương pháp hồi cứu số liệu trên hồ sơ bệnh án đã có.

2.2.2. Cách chọn mẫu
Lấy toàn bộ bệnh án của những sản phụ con so, tuổi thai từ 23 tuần trở lên, được MLT tại Khoa Sản I, Khoa Sản II, Khoa Sản III và Khoa Điều trị theo yêu cầu Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 01/12/2014 đến 31/12/2014. Vì vậy không áp dụng công thức tính cỡ mẫu.

2.2.3. Phân tích và xử lý số liệu
- Tất cả số liệu được tổng hợp và quản lý bằng chương trình Excel – Office.
- Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả nghiên cứu

Có tổng số 390 sản phụ con so được mổ lấy thai từ 1/12/2014 đến 31/12/2014 tại BVPSTW.

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu
MLT con so gặp nhiều nhất ở lứa tuổi 25 – 29, các sản phụ sống ở Hà Nội, là cán bộ công chức, có tuổi thai đủ tháng từ 38 – 41 tuần.

3.2. Tỷ lệ MLT con so
Tổng số đẻ toàn bệnh viện tháng 12/2004 là 2031 trường hợp, trong đó tổng số MLT là 1051, tổng số đẻ con so là 909, tổng số MLT con so là 390. Tỷ lệ MLT

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu			
Đặc điểm thông tin chung		n	%
Tuổi sản phụ	< 18	7	1,8
	18 - 19	15	3,8
	20 - 24	114	29,2
	25 - 29	154	39,5
	30 - 34	70	17,9
	35 - 39	21	5,4
	40 - 44	7	1,8
Nơi ở	≥ 45	2	0,5
	Hà Nội	249	63,8
Nghề nghiệp	Tỉnh khác	141	36,2
	Nông dân	31	8,0
	Công nhân	38	9,7
	Cán bộ công chức	207	53,1
Tuổi thai	Tự do	114	29,2
	26 - 31	6	1,5
	32 - 34	22	5,6
	35 - 37	77	19,8
	38 - 41	278	71,3
	≥ 42	7	1,8
Tổng		390	100

Bảng 2. Tỷ lệ MLT con so	
	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ MLT con so / tổng số đẻ (Tổng số đẻ: 2031)	19,2
Tỷ lệ MLT con so / tổng số MLT (Tổng số MLT: 1051)	37,1
Tỷ lệ MLT con so / tổng số đẻ con so (Tổng số đẻ con so: 909)	42,9

con so với tổng số đẻ là 19,2%, so với tổng số MLT là 37,1%, so với tổng số đẻ con so là 42,9%.

Bảng 3. Tỷ lệ chỉ định mổ lấy thai con so theo 4 nhóm nguyên nhân lớn			
Chỉ định	Số lượng (n= 390)	Tỷ lệ %	p
Nguyên nhân đường sinh dục	35	9,0	< 0,05
Nguyên nhân do mẹ	142	36,4	
Nguyên nhân do thai	249	63,9	
Nguyên nhân do phần phụ của thai	83	21,3	

Trong 4 nhóm nguyên nhân lớn, chỉ định MLT do nguyên nhân của thai chiếm tỷ lệ cao nhất (63,9%), sau đó đến nguyên nhân do mẹ (36,4%), thấp nhất là nguyên nhân do đường sinh dục (9%). Có nhiều sản phụ được chỉ định mổ do hai hay nhiều nguyên nhân kết hợp.

Nguyên nhân MLT ở các sản phụ con so hay gặp nhất là IVF (24,6%), thai to (18,5%), song thai (17,9%).

3.4. Thời gian mổ lấy thai con so
Thời gian MLT con so là 33,92 ± 9,52 phút. Thời gian ngắn nhất là 15 phút, thời gian dài nhất là 80 phút.

3.5. Tình trạng thai
Có tổng số 460 trẻ sơ sinh trên 390 sản phụ mổ lấy thai con so. Trọng lượng thai trung bình tăng lên theo nhóm tuổi thai. Phần lớn trẻ có chỉ số apgar tốt (apgar 9/10: 91%). Các cháu non tháng thường không đánh giá chỉ số apgar, chỉ đánh giá

Bảng 4. Các loại chỉ định MLT thai cụ thể			
Chỉ định MLT		Số lượng (n= 390)	Tỷ lệ (%)
Nguyên nhân đường sinh dục	Tử cung dị dạng	1	0,3
	Cổ tử cung không tiến triển	33	8,5
	Dọa vỡ tử cung	1	0,3
	U tiền đạo	2	0,6
Nguyên nhân do mẹ	Đái tháo đường thai nghén	13	3,3
	Bệnh tim	5	1,3
	Tiền sản giật	31	7,9
	Tiền sử SK nặng nề	10	2,6
	Con so lớn tuổi	1	0,3
	Mẹ thấp nhỏ	4	1,0
	Bệnh trĩ	1	0,3
	IVF	96	24,6
	Vô sinh	13	3,3
	Bệnh khác	30	7,7
Nguyên nhân do thai	Thai chậm phát triển	9	2,3
	Ngôi mòng	21	5,4
	Ngôi ngang	14	3,6
	Ngôi thấp trước	1	0,3
	Thai to	72	18,5
	Song thai	70	17,9
	Thai suy	45	11,5
	Đầu không lọt	31	8,0
	Rau tiền đạo	13	3,3
	Sa dây rau	2	0,6
Nguyên nhân do phần phụ của thai	Cạn ối	14	3,6
	Ối vỡ non/ ối vỡ sớm	54	13,9

Bảng 5. Thời gian MLT con so	
	Thời gian (phút)
Thời gian TB (phút)	33,92 ± 9,52
Thời gian ngắn nhất	15
Thời gian dài nhất	80

Bảng 6. Trọng lượng thai trung bình theo nhóm tuổi thai và chỉ số apgar				
Trọng lượng thai trung bình theo nhóm tuổi thai	Tuổi thai (tuần)	Số lượng thai	Trọng lượng thai TB (g)	p < 0,05
	26-31	8	1312,50 ± 522,19	
	32-34	32	2018,75 ± 507,64	
	35-37	115	2412,28 ± 461,46	
	38-41	298	3188,93 ± 498,26	
	≥ 42	7	3357,14 ± 320,14	
Chỉ số Apgar	Tổng	460		p < 0,05
	Chỉ số Apgar	Số lượng	Tỷ lệ %	
	9/10	355	91,0	
	8/9	1	0,3	
	7/8	2	0,5	
	Khó đo được	32	8,2	
	Tổng	390	100	

Bảng 7. Thời gian điều trị sau mổ	
	Thời gian (ngày)
Thời gian trung bình	3,88 ± 1,01
Thời gian ngắn nhất	2
Thời gian dài nhất	9

trẻ khóc được hay không và chuyển về khoa sơ sinh điều trị.

3.6. Thời gian điều trị sau mổ
Thời gian nằm viện sau mổ trung bình của các sản phụ là 3,88 ± 1,01, trong đó thời gian ngắn nhất là 2 ngày, thời gian dài nhất là 9 ngày.

4. Bàn luận

Ở nhiều nước trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng, tỷ lệ MLT ngày càng tăng nhanh, đặc biệt trong vòng 20 năm trở lại đây. Có nhiều lý do để giải thích cho hiện tượng MLT ngày một tăng cao này, đặc biệt là MLT ở sản phụ con so. Người phụ nữ đẻ ít đi, tỷ lệ con so nhiều lên, tuổi có thai của người phụ nữ ngày một tăng lên, một số vấn đề liên quan đến đề khó ngày một nhiều lên: tiền sản giật, tim mạch..., theo dõi chuyển dạ bằng monitoring làm tăng khả năng phát hiện suy thai, tỷ lệ MLT trong ngôi mòng, thai IVF cũng ngày một tăng cao.

Tuổi MLT của sản phụ con so trong nghiên cứu hay gặp nhất ở nhóm tuổi 25 - 29 (39,5%). Điều này hoàn toàn phù hợp vì đây là lứa tuổi sinh đẻ tốt nhất. Phụ nữ ngày nay, đặc biệt là phụ nữ ở thành phố, làm công chức nhà nước, không còn kết hôn sớm ở lứa tuổi 18 - 20 như trước, do đó tuổi sinh con đầu lòng cũng đã muộn hơn. Theo tác giả Touch Bunlong tại BVPSTW năm 1999 - 2000 , tuổi trung bình MLT con so là 27 ± 5 [2], theo tác giả Vương Tiến Hòa cũng tại BVPSTW năm 2002 là 28 ± 4,88 [3]. Nghiên cứu của Đỗ Quang Mai đánh giá tuổi của sản phụ MLT con so hay gặp nhất là 26 tuổi (năm 1996) và 27 tuổi (năm 2006), tuổi có tỷ lệ mổ con so cao nhất cũng là 25 – 29 tuổi [4]. Hầu hết sản phụ được MLT ở tuổi thai đủ tháng từ 38 – 41 tuần (71,3%). Tuy nhiên có một số lượng đáng kể các bà mẹ được mổ khi thai còn non tháng, hầu hết do các lý do bệnh lý của mẹ, đôi khi do thai hoặc phần phụ của thai. Với sự tiến bộ vượt bậc của lĩnh vực điều trị các trẻ sơ sinh non tháng, nhẹ cân, khả năng sống của các cháu ngày nay đã được cải thiện hơn trước rất nhiều.

Tỷ lệ MLT con so / tổng số đẻ là 19,2%. Tỷ lệ MLT con so / tổng số MLT là 37,1%. Tỷ lệ MLT con so / tổng số đẻ con so là 42,9%, tăng hơn so với những năm trước đây tại Viện BVBMSTSS: năm 1996 (28,71%), năm 1999 (31,4%), năm 2000 (27,2%), năm 2006 (37,09%). Tỷ lệ MLT tại BVPSTW cao hơn so với các bệnh viện khác, do đây là bệnh viện đầu ngành về sản phụ khoa, phải tiếp nhận những trường hợp đề khó do tuyến dưới chuyển đến. Bên cạnh đó, cùng với sự phát triển của y học kết hợp những nguyên nhân xã hội, tỷ lệ MLT con so ngày một

tăng cao, và điều tất yếu sẽ dẫn đến tỷ lệ mổ do nguyên nhân sẹo mổ cũ và tỷ lệ MLT nói chung sẽ ngày càng tăng cao. Tỷ lệ này sẽ thực sự khách quan khi các nhà sản khoa nghiêm túc đánh giá và có quyết định chính xác hơn trong chỉ định MLT ở sản phụ con so.

Có rất nhiều chỉ định MLT khác nhau, cách phân nhóm chỉ định MLT cũng không hoàn toàn thống nhất giữa các tác giả. Tampakoudis P. chia các chỉ định thành 4 nhóm lớn: dễ khó, suy thai, ngôi mông, tăng huyết áp trong thai nghén. Đỗ Quang Mai phân thành 5 nhóm chỉ định MLT: các nguyên nhân đường sinh dục, nguyên nhân do bệnh của mẹ, nguyên nhân do thai, nguyên nhân do phần phụ của thai, nguyên nhân xã hội. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bảng 4 thống kê được 26 loại chỉ định MLT. Chỉ định MLT được chúng tôi tạm chia thành 4 nhóm lớn: nhóm chỉ định do nguyên nhân đường sinh dục, nhóm chỉ định nguyên nhân do mẹ, nhóm chỉ định nguyên nhân do thai, nhóm chỉ định do phần phụ của thai. Tuy nhiên không phải sản phụ nào cũng được chỉ định mổ do một nguyên nhân mà trên thực tế, có nhiều sản phụ được chỉ định do hai hay nhiều nguyên nhân kết hợp. Nguyên nhân do đường sinh dục hay gặp nhất là cổ tử cung không tiến triển, chiếm tỷ lệ 8,5% tổng số sản phụ mổ đẻ con so. Về bệnh của mẹ, trong các sản phụ điều trị vô sinh, tỷ lệ mổ do lý do IVF chiếm một tỷ lệ mổ đáng kể (24,6%), cao nhất trong tất cả các loại chỉ định. IVF không phải là chỉ định mổ tuyệt đối, tuy nhiên do lý do tâm lý lo lắng của hầu hết các sản phụ, tỷ lệ này ngày một tăng cao. Do đó chúng tôi cũng tạm coi IVF là một loại chỉ định riêng, xếp vào nhóm chỉ định nguyên nhân do mẹ. Tiền sản giật và đái tháo đường thai nghén là những bệnh lý thường gặp, chiếm tỷ lệ 7,9% và 3,3%. Trong nhóm nguyên nhân mổ do thai, nguyên nhân mổ do thai to và song thai là hai nguyên nhân chiếm tỷ lệ hàng đầu (18,5% và 17,9%). Trong những năm gần đây, lượng bệnh nhân làm IVF ngày càng tăng, dẫn đến số bệnh nhân song thai tăng nhanh, tỷ lệ MLT do đó cũng tăng thêm đột biến. Các tỷ lệ MLT do CTC không tiến triển, IVF, thai to, song thai đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nguyên nhân khác trong cùng nhóm với $p < 0,05$.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thị Hoa Hồng. Các chỉ định mổ lấy thai. Bài giảng Sản Phụ khoa, tập 1, tái bản lần thứ III, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2004, tr. 105-111.
2. Touch Bunlong. Nhận xét về các chỉ định mổ lấy thai ở sản phụ con so tại Viện Bảo vệ Bà mẹ trẻ sơ sinh trong hai năm 1999-2000. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2001.
3. Đỗ Quang Mai. Nghiên cứu tình hình mổ lấy thai ở sản phụ con so tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương trong 2 năm

Thời gian phẫu thuật trung bình là $33,92 \pm 9,52$ phút, thời gian ngắn nhất là 15 phút, thời gian dài nhất là 80 phút, gặp ở một trường hợp rau tiền đạo chảy máu, phải cắt tử cung bán phần. Thời gian mổ ngắn hơn so với năm 1996 (38,3 phút) và 2000 ($39,69 \pm 8,6$ phút).

Thời gian nằm viện điều trị sau mổ trung bình là $3,88 \pm 1,01$ ngày. Thời gian nằm viện được rút ngắn hơn so với trước đây, do kỹ thuật mổ cũng như thuốc kháng sinh, giảm đau ngày càng tốt hơn, giúp sản phụ hồi phục sức khỏe nhanh chóng. Bên cạnh đó, Trung tâm Chăm sóc sức khỏe tại nhà của bệnh viện được thành lập cũng đã góp phần đáng kể trong giảm tải cho bệnh viện, giúp thai phụ được ra viện sớm hơn mà vẫn được hưởng các dịch vụ y tế.

Trọng lượng trung bình của thai tăng dần theo nhóm tuổi, điều này là hoàn toàn hợp lý. Hầu hết trẻ sinh đủ tháng có chỉ số apgar tốt sau mổ. Trẻ sơ sinh non tháng thường không đánh giá apgar, chỉ đánh giá cháu khóc được hay không rồi chuyển Trung tâm Chăm sóc và điều trị sơ sinh. Các cháu cũng thường không được đánh giá cân nặng ngay sau mổ mà sẽ đánh giá sau khi hồi sức tại Trung tâm.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu các chỉ định mổ lấy thai đối với sản phụ con so tại Bệnh viện Phụ Sản trung ương năm 2014, kết quả ghi nhận tỷ lệ MLT con so cao; Có 26 loại chỉ định MLT, có nhiều trường hợp có ≥ 2 chỉ định phối hợp, chia thành 4 nhóm lớn: nhóm chỉ định do nguyên nhân đường sinh dục, nhóm chỉ định nguyên nhân do mẹ, nhóm chỉ định nguyên nhân do thai, nhóm chỉ định do phần phụ của thai. Các chỉ định hay gặp nhất: IVF, thai to, song thai.

6. Kiến nghị

Cần xem xét, kiểm soát để đưa ra những chỉ định mổ hợp lý ở các sản phụ con so nhằm giảm bớt tỷ lệ MLT nói chung và mổ lấy thai do mổ cũ nói riêng. Đẩy mạnh công tác tư vấn, trang bị kiến thức cho các thai phụ, giảm bớt áp lực cho người thầy thuốc trong thái độ xử trí đối với các sản phụ đẻ con so.

1996 và 2006. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2007.
4. Vương Tiến Hòa. Nghiên cứu chỉ định mổ lấy thai ở người đẻ con so tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2002. Tạp chí nghiên cứu Y học, 21 (5), tr. 79-84.
5. Tampakoudis P., et al. Cesarean section rates and indications in Greece: data from a 24 year period in a teaching hospital. Clin Exp Obstet Gynecol, 2004, 31(4), pp. 289-92.

ĐÁNH GIÁ KIẾN THỨC, THỰC HÀNH XỬ TRÍ TÍCH CỰC GIAI ĐOẠN 3 CHUYỂN DẠ CỦA HỘ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI DƯƠNG NĂM 2014

Trần Thị Bích Thảo⁽¹⁾, Nguyễn Xuân Huy⁽²⁾, Đỗ Quan Hà⁽³⁾

(1) Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương, (2) Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương, (3) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương năm 2012 tỷ lệ chảy máu sau đẻ chiếm 12,6%. Xử trí tích cực giai đoạn 3 (XTTCGD3) của chuyển dạ sẽ góp phần giảm tỷ lệ này nhưng chưa được đánh giá cụ thể. Nghiên cứu có mục tiêu: (1) Mô tả kiến thức của hộ sinh về XTTCGD3; và (2) Đánh giá kỹ năng XTTCGD3 tại bệnh viện năm 2014.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 40 HS được phỏng vấn và quan sát thực hành.

Kết quả: 37,5% biết cần sát khuẩn âm hộ, tăng sinh môn và 25% biết cần tư vấn cho sản phụ trước XTTCGD3. 17,5% biết cách đặt tay lên đoạn dưới tử cung để cố định và 20% biết cần xoa đáy tử cung sau khi rau sổ. Không có HS nào thực hiện đủ tất cả các bước trong XTTCGD3 theo Hướng dẫn quốc gia; 12,5% thực hiện đủ 3 bước cơ bản XTTCGD3 theo WHO. Các nội dung có tỷ lệ thực hành thấp (giờ hành chính và giờ trực) lần lượt là: tư vấn, động viên sản phụ trước khi thực hiện (17,5% và 12,5%); đảm bảo vô khuẩn (50% và 40%); phối hợp đúng 2 tay trong đỡ rau (25%); và xoa đáy tử cung sau khi rau sổ (12,5%).

Kết luận: Kiến thức chuẩn bị và thực hiện XTTCGD 3 cần được tập huấn bổ sung. Kỹ năng thực hành XTTCGD3 còn cần được hướng dẫn, giám sát thực hiện đầy đủ theo hướng dẫn.

Từ khóa: kiến thức, kỹ năng, xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ.

Abstract

ASSESSMENT OF MIDWIVES' KNOWLEDGE, PRACTICE IN ACTIVE MANAGEMENT OF THIRD STAGE OF LABOR IN

HAI DUONG HOSPITAL OF OB/GYN 2014

Introduction: At the Hai Duong Hospital of OB/GYN in 2012, the rate of postpartum hemorrhage was 12.6%. Active management of third stage of labor (AMTSL) can contribute to reduction of this rate but has not been specifically assessed. This study's objectives are: (1) to describe midwives knowledge on AMTSL; and (2) to assess skills in AMTSL at the hospital in 2014.

Subjects and method: cross-sectional descriptive study in 40 midwives who were interviewed and observed in their practice.

Results: 37.5% know the vulva and perineum needs to be disinfected and 25% know the women need to be counseled prior to AMTSL. 17.5% know to put one hand on the lower uterine segment for fixation and 20% knows to massage the uterine fundus after delivery of the placenta. No midwife conducts all steps of AMTSL according to National Standards; 12.5% perform all 3 basic steps of AMTSL as recommended by WHO. Steps performed with low percentages, in regular and shift hours, respectively are: counseling before the procedure, (17.5% and 12.5%); ensuring disinfection (50% and 40%); correct combination of 2 hands in delivering the placenta (25%); and massage of uterine fundus thereafter (12,5%).

Conclusions: Knowledge on preparation and conduct of AMTSL need to have additional training. Practical skills in AMTSL still need to be instructed and supervised to fully conform to guidelines.

Key words: knowledge, skills, active management of third stage of labor

1. Đặt vấn đề

Sinh con là giai đoạn có nhiều nguy cơ đối với sức khỏe và tăng gánh nặng bệnh tật cho người phụ nữ. Ở Việt Nam, theo thống kê, riêng năm 2012, cả nước có 289 ca tử vong mẹ; với tử vong trong chuyển dạ và 24 giờ đầu sau đẻ chiếm 45%, trong đó chảy máu sau đẻ vẫn là nguy cơ lớn nhất (47%) [1].

Tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương, trong năm 2012 có tới 750 ca chảy máu sau đẻ trong 9.439 ca đẻ đường âm đạo, chiếm 12,6% [2]. Xử trí tích cực giai đoạn 3 (XTTCGD3) của chuyển dạ đúng kỹ thuật sẽ rút ngắn giai đoạn này, góp phần giảm tỷ lệ chảy máu sau đẻ. Cho đến nay tại Hải Dương chưa có nghiên cứu nào đánh giá thực hiện XTTCGD3 để có thể giúp

các nhà quản lý lập kế hoạch đào tạo cho HS hướng tới mục tiêu giảm tỷ lệ chảy máu sau đẻ trong những năm tới.

Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu (1) mô tả kiến thức của hộ sinh về XTTCGD3; và (2) đánh giá kỹ năng XTTCGD3 tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương năm 2014.

2. Đối tượng và phương pháp

Đây là một nghiên cứu mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) là toàn bộ 40 hộ sinh (HS) đang tham gia chăm sóc chuyển dạ tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương, bao gồm 25 HS tại khoa Sản thường và 15 HS tại khoa Sản bệnh.

Bộ công cụ nghiên cứu, bao gồm phiếu phỏng vấn kiến thức và bảng kiểm quan sát thực hành được xây dựng trên cơ sở Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản (CSSKSS) [3] và Hướng dẫn đánh giá các dịch vụ CSSKSS [4], đã được thử nghiệm và chỉnh sửa cho phù hợp.

Toàn bộ 40 ĐTNC được quan sát thực hiện XTTCGD3 2 lần (01 lần vào giờ hành chính; 01 lần vào giờ trực); và được phỏng vấn sau khi đã được quan sát đủ 2 lần thực hiện thủ thuật. Thời gian thu thập số liệu: 12/2013-06/2014. Số liệu được mã hóa, làm sạch và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ 40 HS đều là nữ. Một số đặc điểm cá nhân đối tượng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Kinh nghiệm và trình độ đào tạo (n=40)			
Kinh nghiệm và trình độ		SL	%
Tuổi	< 32 tuổi	22	55,0
	≥ 32 tuổi	18	45,0
Số năm công tác trong chăm sóc chuyển dạ	< 7 năm	21	52,5
	≥ 7 năm	19	47,5
Trình độ đào tạo cao nhất được cấp bằng	Hộ sinh 3 năm (Cử nhân)	12	30,0
	Hộ sinh 2 năm (Trung cấp)	26	65,0
	Cử nhân điều dưỡng	2	5,0
Được đào tạo theo Hướng dẫn Quốc gia về các DVCSSKSS	Có	25	62,5
	Không	15	37,5

Tuổi trung bình là 32 tuổi, 55,0% có tuổi trên 32; 52,5% chỉ mới tham gia chăm sóc chuyển dạ dưới 7 năm; có 65% HS trình độ trung cấp. Tỷ lệ HS đại học, cao đẳng chiếm 35,0%. Chỉ có 62,5% đã được đào tạo chăm sóc chuyển dạ theo HDQG về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản (DVCSSKSS) cho thấy nhu cầu đào tạo cập nhật của HS tại bệnh viện còn chưa được đáp ứng.

3.2. Kiến thức XTTCGD3.

Bảng 2. Kiến thức về chuẩn bị XTTCGD3 (n=40)			
Nội dung	SL	(%)	
Biết cần có 02 cán bộ y tế tham gia XTTCGD3	30	75,0	
Biết cần chuẩn bị sẵn 10UI Oxytocin vào bơm tiêm	40	100	
Biết cần giải thích, động viên tinh thần cho SP	10	25,0	
Biết cần sát khuẩn âm hộ, tăng sinh môn trước XTTCGD3	15	37,5	
Biết cần đeo găng tay vô khuẩn trước XTTCGD3	40	100,0	

Toàn bộ 100% ĐTNC trả lời cần đeo găng tay vô khuẩn nhưng chỉ có 37,5% nêu được cần sát khuẩn âm hộ, tăng sinh môn. Nội dung tư vấn, chăm sóc tinh thần đã được đưa vào nội dung Chuẩn năng lực HS Việt Nam gần đây [5], nhưng chỉ có 25% số ĐTNC nêu được nội dung này. Cả hai nội dung đã nêu đều phải là thường quy theo quy định hiện hành [3], [5] nhưng còn nhiều HS chưa biết đến. Các kết quả này cho thấy, trong thời gian tới bệnh viện cần đào tạo nâng cao kiến thức vô khuẩn, kỹ năng giao tiếp hiệu quả trong chăm sóc chuyển dạ.

Bảng 3. Kiến thức thực hiện XTTCGD3 (n=40)			
Nội dung	SL	(%)	
Biết đúng vị trí, đường dùng và thời điểm tiêm Oxytocin	40	100	
Biết đúng cách giúp rau sổ sau khi tiêm thuốc	32	80,0	
Biết cần đặt tay còn lại lên đoạn dưới tử cung	7	17,5	
Biết cần kiểm tra bánh rau sau khi rau sổ	38	95,0	
Biết cần xoa đáy tử cung sau khi rau sổ hoàn toàn.	8	20,0	
Biết cần báo bác sĩ nếu rau không bong mà có hiện tượng chảy máu	32	80,0	

Xoa đáy tử cung sau khi rau sổ là động tác đơn giản nhưng hiệu quả giúp tử cung co hồi tốt. Tuy nhiên chỉ có 20% biết về thao tác này. Đặc biệt, chỉ có 17,5% biết cách đặt tay lên đoạn dưới tử cung để cố định. Các kết quả này cho thấy nhu cầu của HS cần tiếp tục được tập huấn đầy đủ về các bước trong XTTCGD3, chú trọng đến những nội dung đã nêu.

3.3. Thực hành XTTCGD3 của chuyển dạ.

3.3.1. Thực hành chuẩn bị XTTCGD3.

Bảng 4. Thực hành chuẩn bị xử trí tích cực giai đoạn 3 (n=40)					
Nội dung	Trong giờ HC		Ngoài giờ HC		
	SL	(%)	SL	(%)	
1. Có 02 CBYT (01 người chính, 01 người phụ)	40	100	40	100	
2. Chuẩn bị sẵn 10 IU Oxytocin trong bơm tiêm.	40	100	40	100	
3. Giải thích và động viên tinh thần SP trước khi việc đỡ rau diễn ra.	7	17,5	5	12,5	
4. Để SP nằm theo tư thế sản khoa trên bàn đẻ.	40	100	40	100	
5. Sát khuẩn vùng âm hộ, tăng sinh môn.	20	50,0	16	40,0	
6. CBYT đeo găng vô khuẩn trước khi thực hiện	40	100	40	100	

Tất cả HS thực hiện đủ 4 bước: chuẩn bị 02 CBYT; lấy sẵn Oxytocin vào bơm tiêm; hướng dẫn tư thế đúng cho SP; đeo găng vô khuẩn. Các tỷ lệ thấp bao gồm: chỉ 50,0% HS sát khuẩn vùng âm hộ, tăng sinh môn cho SP trong giờ hành chính và 40% thực hiện

trong giờ trực; 17,5% trong giờ hành chính và 12,5% trong giờ trực có giải thích và động viên tinh thần sản phụ trước khi tiến hành XTTCGD3.

Việc chưa thực hiện tốt hai hoạt động này cũng đã được chỉ ra ở phần kiến thức và cho thấy nhu cầu cấp thiết cần được cải thiện.

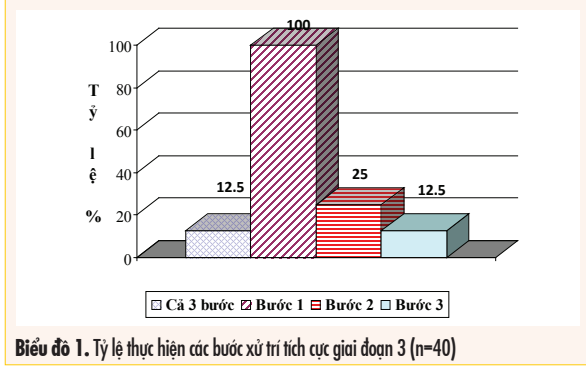
3.3.2. Thực hiện kỹ thuật XTTCGD3.

Bảng 5. Thực hành kỹ thuật xử trí tích cực giai đoạn 3 (n=40)					
Nội dung	Trong giờ HC		Ngoài giờ HC		
	SL	(%)	SL	(%)	
1. Tiêm 10 đơn vị Oxytocin đúng cách và đảm bảo vô khuẩn.	40	100	40	100	
2. Một tay đặt lên bụng SP, phía trên xương mu vừa ấn nhẹ vào mặt trước đoạn dưới vừa gạt nhẹ lên trên	10	25,0	10	25,0	
3. Tay kia giữ kẹp dây rốn, kéo dây rốn nhẹ nhàng và liên tục dọc theo ống đẻ trong 2-3 phút, nếu rau không sổ, dừng lại 5 phút rồi kéo lại.	36	90,0	37	92,5	
4. Cho màng rau ra bằng cách hạ thấp bánh rau xuống hoặc đỡ bánh rau bằng hai tay xoắn theo chiều kim đồng hồ.	40	100	40	100	
5. Có kiểm tra bánh rau	40	100	40	100	
6. Xoa đáy tử cung khi rau sổ hoàn toàn và đủ.	5	12,5	5	12,5	

Kết quả cho thấy 100% HS thực hiện đủ 3 thao tác: tiêm Oxytocin sau khi thai sổ, đỡ rau đúng, kiểm tra bánh rau. Chỉ có 25,0% thực hiện động tác ấn và gạt thân tử cung lên trên; 12,5% thực hiện động tác xoa đáy tử cung sau khi rau sổ (cả trong giờ hành chính và giờ trực).

Việc không thực hiện động tác giữ thân tử cung khi kéo dây rau là thao tác ngược với hướng dẫn, có thể làm giảm hiệu quả rút ngắn giai đoạn 3 và do đó sẽ giảm hiệu quả can thiệp của kỹ thuật này. Động tác xoa đáy tử cung cũng chỉ được thực hiện bởi 12,5%. Do đó cần tập huấn kỹ thuật XTTCGD3 và nhấn mạnh 2 bước quan trọng trên.

Các bước kỹ thuật XTTCGD3 quan trọng nhất theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), được khái quát hóa, bao gồm: Bước 1: Tiêm bắp Oxytocin 10 IU; Bước 2: Kéo dây rốn có kiểm soát để gây sổ rau; và Bước 3: Xoa đáy tử cung [6]. Biểu đồ 1 tổng hợp kết quả quan sát thực hành thực hiện các bước đã nêu mà chúng tôi thu được.



Kết quả cho thấy không có HS nào thực hiện đầy đủ các bước trong quy trình. Tỷ lệ HS thực hiện đủ 3 bước quan trọng theo WHO đạt 12,5%; Trong đó 100% HS thực hiện bước tiêm Oxytocin; 25,0% thực hiện đúng kéo dây rốn có kiểm soát; 12,5% thực hiện xoa đáy tử cung sau khi rau sổ trong giờ hành chính và trong giờ trực.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam. Theo Cynthia Stanton và cộng sự (2009) đánh giá tại 7 nước phát triển, chỉ có 0,5 đến 32% thực hiện đúng các bước cơ bản [7]. “Đánh giá Người đỡ đẻ có kỹ năng” tại 8 tỉnh tại Việt Nam năm 2011 cho thấy chỉ có 12% HS thực hiện đúng các bước cơ bản XTTCGD3 [8]. Các kết quả này cho thấy còn có nhiều thiếu sót trong thực hành XTTCGD3 ở nhiều nơi; trong đó Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương không phải là ngoại lệ.

4. Kết luận

4.1. Kiến thức xử trí tích cực giai đoạn 3 của chuyển dạ

Kiến thức về các nội dung chuẩn bị và thực hiện XTTCGD3 còn nhiều nội dung cần được tập huấn bổ sung để cải thiện công tác này:

- 37,5% biết cần sát khuẩn âm hộ, tăng sinh môn và 25% biết cần tư vấn cho sản phụ trong quá trình chuẩn bị XTTCGD3.

- 17,5% biết cách đặt tay lên đoạn dưới tử cung để cố định khi hỗ trợ rau sổ và 20% biết cần xoa đáy tử cung sau khi rau sổ hoàn toàn.

4.2. Thực hành xử trí tích cực giai đoạn 3 của chuyển dạ

Thực hành XTTCGD3 còn chưa được thực hiện đầy đủ tất cả các nội dung và còn cần được hướng dẫn cũng như giám sát thực hiện hiệu quả hơn:

- Không có HS nào thực hiện đủ tất cả các bước trong XTTCGD3 theo Hướng dẫn quốc gia về các DVCSSKSS.

- 12,5% thực hiện đủ 3 bước cơ bản XTTCGD3 theo hướng dẫn của WHO.

- Các nội dung có tỷ lệ thực hành thấp bao gồm: tư vấn, động viên tinh thần SP trước khi thực hiện XTTCGD3 (17,5% trong giờ hành chính và 12,5% trong giờ trực); đảm bảo vô khuẩn khi thực hiện thủ thuật (50% trong giờ hành chính và 40% trong giờ trực); thực hiện đúng phối hợp 2 tay trong đỡ rau (25%); và xoa đáy tử cung sau khi rau sổ (12,5%).

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế. Báo cáo thẩm định tử vong mẹ. Hà Nội, 2012.

2. Bệnh viện Phụ Sản Hải Dương. Báo cáo tổng kết công tác năm 2012, phương hướng nhiệm vụ năm 2013. Hải Dương, 2012.

3. Bộ Y tế. Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản. Ban hành kèm theo Quyết định số 4620/QĐ-BYT ngày 25/11/2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Hà Nội, 2009.

4. Bộ Y tế. Hướng dẫn theo dõi, giám sát và đánh giá các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản. Hà Nội, Nhà xuất bản Thanh niên; 2004.

5. Bộ Y tế. Chuẩn năng lực cơ bản của Hộ sinh Việt Nam, Ban hành kèm quyết định 342/QĐ-BYT ngày 24/01/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Hà Nội, 2014.

6. WHO. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors. Geneva, 2000.

7. Cynthia Stanton et al. Use of active management of the third stage of labour in seven developing countries; Bull World Health Organ 2009. 87, pg. 207-21517.

8. Bộ Y tế và Liên hợp quốc tại Việt Nam. Đánh giá người đỡ đẻ có kỹ năng ở Việt Nam. Hà Nội, 2011

NHẬN XÉT TÌNH TRẠNG ĐẸ NON
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG NĂM 2013

Vũ Văn Tâm
Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

Tóm tắt

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả 300 hồ sơ của thai phụ đẻ non tại BVPSHP từ 01/01/2013 đến 31/12/2013 với mục tiêu xác định tỷ lệ đẻ non, các phương pháp can thiệp và một số biến chứng của đẻ non đối với thai nhi tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong năm 2013. Kết quả ghi nhận tỷ lệ đẻ non trong tổng số đẻ 3,6%; cao nhất ở nhóm tuổi thai 34-36 tuần chiếm 53,7%. Biến chứng với thai nhi ở nhóm đẻ thường: trẻ vàng da 39,2%, suy hô hấp 56,6%, xuất huyết não 2,9%, tử vong 6,2%. Ở nhóm mổ đẻ là: vàng da 22,2%, suy hô hấp 71,1%, xuất huyết não 0%, tử vong 2,2%. Ở nhóm đẻ Forceps: vàng da 53,8%, suy hô hấp 38,5%, xuất huyết não 7,7%, tử vong 0%. Kết luận: tỷ lệ đẻ non ở Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2013 là 3,6%. Các biến chứng với thai trong nhóm mổ đẻ thấp nhất, tỷ lệ xuất huyết não cao nhất ở nhóm đẻ Forceps.

Từ khóa: đẻ non, vàng da, suy hô hấp, xuất huyết não.

Abstract

PRETERM BIRTH IN HAI PHONG WOMEN HOSPITAL IN 2013

Descriptive retrospective study from 300 medical records of preterm birth in Hai Phong Women hospital from 01/01/2013 to 31/12/2013. This study aims to determine the rate of premature births, the intervention methods and complications of premature births to the infants in 2013. Results: the rate of preterm births was 3,6%, in which 34 – 36 weeks gestational group accounted for 53,7%. Some complications in normal delivery group were jaundice (39,2%), respiratory distress (56,6%), cerebral hemorrhage (2,9%), neonatal died (6,2%). In cesarean section group, the rate of jaundice was 53,8%, respiratory distress was 38,5%, cerebral hemorrhage 7,7%, mortality 0%. Conclusion: the rate of preterm births in Hai Phong Women hospital in 2013 was 3,6%, the infant's complications were lower in cesarean group, the rate of cerebral hemorrhage were highest in delivery with Forcep.

Key words: prematurity, jaundice, respiratory failure, cerebral hemorrhage.

1. Đặt vấn đề

Đẻ non là một vấn đề lớn của y học và đang được quan tâm ở nước ta cũng như trên thế giới vì đẻ non để lại nhiều hậu quả nặng nề cho thai nhi và sản phụ. [1] Tỷ lệ đẻ non trung bình hầu hết các nước trên thế giới 8-10%. Ở Mỹ, theo Stere N.Carilis tỷ lệ đẻ non là 7-8%. Tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương, tỷ lệ đẻ non trong 3 năm (1998-2000) là 10,2% [2][3] [4]. Đẻ non là nguyên nhân hàng đầu của tử vong và bệnh tật ở trẻ sơ sinh ở cả những nước phát triển và đang phát triển. Ngày nay nhờ sự tiến bộ của y học nói chung tỷ lệ đẻ non có xu hướng giảm đi và những đứa trẻ đẻ non được cứu sống nhiều hơn ngay cả khi trẻ đẻ ra có cân nặng vài trăm gam. Tuy nhiên, việc chăm sóc những trẻ đẻ non cũng là một gánh nặng cho cả gia đình và xã hội. Tại Hải Phòng chưa có nghiên cứu nào thống kê chính xác tỷ lệ đẻ non và biến chứng của đẻ non đối với thai nhi vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: xác định tỷ lệ đẻ non, các phương pháp can thiệp và

một số biến chứng của đẻ non đối với thai nhi tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng trong năm 2013.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 300 hồ sơ của các thai phụ được chẩn đoán đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 01/01/2013 đến 31/12/2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Những bệnh án của các thai phụ đẻ non có tuổi thai từ 22-36 tuần tính từ ngày đầu kỳ kinh cuối cùng hoặc theo dự kiến sinh siêu âm 3 tháng đầu, hồ sơ có đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các hồ sơ không xác định được rõ tuổi thai
- Các hồ sơ đẻ non do đình chỉ thai nghén hoặc tuyến dưới chuyển lên thai phụ đã đẻ nhưng không rõ cách thức đẻ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu, mô tả

Tạp chí PHỤ SẢN
46
Tập 13, số 01
Tháng 05-2015

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Vũ Văn Tâm, email: drvuvantam@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 21/04/2015. Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 25/04/2015. Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 12/05/2015

Tạp chí PHỤ SẢN
47
Tập 13, số 01
Tháng 05-2015

- Cỡ mẫu nghiên cứu gồm 300 hồ sơ được chẩn đoán đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ 01/01/2013 đến 31/12/2013.

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Tỷ lệ đẻ non trong tổng số đẻ

	n	%
Đẻ non	300	3,6
Tổng số đẻ	8316	100

Nhận xét: Tỷ lệ đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2013 là 3,6%

Bảng 2. Tỷ lệ đẻ non theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	n	%
22-27	44	14,7
28-30	37	12,3
31-33	58	19,3
34-36	161	53,7
Tổng	300	100

Nhận xét:

- Tỷ lệ đẻ non nhóm tuổi thai 28-30 tuần chiếm tỉ lệ thấp nhất là 12,3%.

- Tỷ lệ đẻ non nhóm tuổi thai 34-36 tuần chiếm tỉ lệ thấp nhất là 53,7%.

Bảng 3. Tình trạng thai nhi liên quan đến phương pháp đẻ

Biến chứng	Phương pháp đẻ	Đẻ thường		Mổ đẻ		Focceps		Tổng số	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Vàng da	Có	95	39,2	10	22,2	7	53,8	112	37,3
	Không	147	60,7	35	77,8	6	46,2	188	62,7
Suy hô hấp	Có	137	56,6	32	71,1	5	38,5	174	58,0
	Không	105	43,4	13	28,9	8	61,5	126	42,0
XH não	Có	7	2,9	0	0	1	7,7	8	2,7
	Không	235	97,1	45	100	12	92,3	292	97,3
Tử vong	Có	15	6,2	1	2,2	0	0	16	5,3
		227	93,8	44	97,8	13	100	284	94,7

Nhận xét:

- Tỷ lệ vàng da là 37,2%, suy hô hấp chiếm 58%, xuất huyết não 2,7%, tử vong 5,3%.

- Trong phương pháp đẻ thường thì: tỷ lệ vàng da chiếm 39,2%; tỷ lệ suy hô hấp 56,6%; tỷ lệ xuất huyết não 2,9%, tỷ lệ tử vong 6,2%.

- Trong phương pháp mổ đẻ thì: tỷ lệ vàng da chiếm 22,2%; tỷ lệ suy hô hấp 71,1%; tỷ lệ xuất huyết não 0%, tỷ lệ tử vong 2,2%.

Bảng 4. Liên quan giữa sử dụng Corticoids và tử vong sơ sinh

Tử vong	Corticoids				Tổng số	
	Có dùng		Không dùng			
	n	%	n	%	n	%
Tử vong	1	1,9	15	6,1	16	5,3
Không tử vong	53	98,1	231	93,9	284	94,7
Tổng số	54	100	246	100	300	100

- Trong phương pháp đẻ Focceps thì: tỷ lệ vàng da chiếm 53,8%; tỷ lệ suy hô hấp 38,5%; tỷ lệ xuất huyết não 7,7%, tỷ lệ tử vong 0%.

Nhận xét (Bảng 4): Tỷ lệ tử vong của nhóm dung Corticoids là 1,9%, tỷ lệ tử vong của nhóm không sử dụng là 6,1%, cao gấp hơn 3 lần so với nhóm có dùng Corticoids

4. Bàn luận

- Theo bảng 1: Tỷ lệ đẻ non tại nghiên cứu này là 3,6%. So với các nghiên cứu khác có phần thấp hơn. Nguyễn Thị Kiểm (1987) là 15,4%, Trần Thị Tuất (1994) là 13,85%, Trần Quang Hiệp (2001) là 10,32%, Nguyễn Văn Phong (2003) là 6,8% [5] [6][7][8]. Sự khác biệt này là do các tác giả đưa ra định nghĩa tuổi thai đẻ non khác nhau. Theo Trần Thị Tuất, tuổi thai nghiên cứu là 28-37 tuần. Trần Quang Hiệp, tuổi thai nghiên cứu là 26-37 tuần. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính tuổi thai đẻ non theo chuẩn quốc gia của Bộ Y Tế năm 2009 từ 22-36 tuần. Ở Pháp, tỷ lệ đẻ non năm 1972 là 8,2%, năm 1976 là 6,8%, năm 1981 là 5,6% [9].

- Theo bảng 2: nhóm tuổi thai từ 34-36 tuần chiếm tỷ lệ đẻ non cao nhất 53,7% trong tổng số đẻ non. Và tỷ lệ đẻ non thấp nhất theo tuổi thai nhỏ dần. Kết quả này cũng tương tự như của Nguyễn Văn Phong, Trần Quang Hiệp và Trần Thị Tuất. Điều này được giải thích là do sự phát triển của cổ tử cung và sự nhạy cảm của cổ tử cung đối với oxytocin ở tuổi thai 34-36 tuần mạnh mẽ hơn các tuổi thai nhỏ hơn. Hơn nữa thai nhi ở tuổi thai 34-36 tuần phát triển với tốc độ nhanh hơn từ đó dẫn tới những thay đổi trong cơ thể mẹ diễn ra nhanh hơn [5][7][8].

- Theo bảng 3: Trong số 300 trẻ đẻ non, nhi có biểu hiện vàng da là 37,2%, suy hô hấp 58%, xuất huyết não 2,7%.

+ Tỷ lệ vàng da ở trẻ mổ đẻ ít nhất 22% và cao nhất ở nhóm đẻ Forceps 53,8%. Có thể do phương pháp mổ đẻ có ít sang chấn với thai hơn và thời gian chuyển dạ ngắn hơn phương pháp đẻ thường và đẻ Forceps.

+ Biến chứng suy hô hấp: tỷ lệ suy hô hấp của nhóm đẻ thường 56,6%, nhóm mổ đẻ 71,1% và Focceps 38,5%.

Kết quả nghiên cứu của Đỗ Xuân Vinh [10] tỷ lệ suy hô hấp của trẻ non tháng 28-34 tuần là 55,3%. Theo tôi biến chứng của suy hô hấp gặp nhiều ở phương pháp mổ đẻ, tỷ lệ mổ đẻ do bệnh lý của mẹ, do rau tiền đạo, đình chỉ tiền sản giật nên thường phải gây mê nội khí quản.

+ Biến chứng xuất huyết não: tỷ lệ xuất huyết não của phương pháp Focceps là cao nhất 7,7%, đẻ thường là 2,9% và mổ đẻ không có trường hợp nào xuất huyết não.

Như vậy phương pháp mổ đẻ ít lực sang chấn nên không gây biến chứng này. Còn ở Focceps thì nhiều tai biến cho mẹ và con như tổn thương rách đường sinh dục dưới, băng huyết và tổn thương cho trẻ. Tổn thương hay gặp ở trẻ là nếu đặt cành Focceps đúng cách đầu thai nhi ắt được bảo vệ bằng khung cứng của cành Focceps. Khi đặt không đúng cách hay kéo quá mạnh thì có thể gây nên bầm dập, liệt thần kinh mặt hoặc lún hộp sọ [11].

Biến chứng xuất huyết não thường để lại các di chứng nặng nề sau này như chậm phát triển trí tuệ, bại liệt... Cho nên phương pháp này ngày càng ít được sử dụng.

+ Biến chứng tử vong:

Tử vong của trẻ non tháng phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó chủ yếu phụ thuộc vào tuổi thai và các phương pháp can thiệp khi đẻ.

Theo kết quả của bảng 3.15: tỷ lệ tử vong do đẻ thường là 6,2%, của phương pháp mổ đẻ là 2,2% và ở Focceps thì không có trường hợp nào tử vong.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16 trường hợp tử vong thì có 15 trường hợp sinh bằng phương pháp đẻ thường chỉ có 1 trường hợp mổ đẻ. Trong các trường hợp tử vong thì có 15 trường hợp tuổi thai dưới 27 tuần, chỉ có 1 trường hợp mổ đẻ tử vong ở tuổi thai 31-33 tuần.

Theo nghiên cứu của Uma M. Reddy, MD, MPH và cộng sự [12] thì tỷ lệ tử vong do mổ đẻ và đẻ thường không có sự khác biệt. Tuy vậy, ở những trường hợp

ngôi ngược và tuổi thai từ 25-28 tuần thì tỷ lệ sơ sinh tử vong của phương pháp mổ đẻ là 13,2%, của phương pháp đẻ thường là 25,2%. Ở tuổi thai 28-32 tuần tỷ lệ đẻ thường tử vong là 6% còn mổ đẻ chỉ có 1,5%.

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy tử vong do đẻ thường thường gặp ở những trường hợp tiên lượng trẻ không nuôi được nên thầy thuốc và sản phụ thường không lựa chọn phương pháp mổ đẻ vì vậy tỷ lệ đẻ thường tử vong sẽ tăng cao.

- Theo bảng 4: Tỷ lệ tử vong của nhóm dùng corticoids là 1,9%, tỷ lệ tử vong của nhóm không dùng corticoids là 6,1%, cao gấp 3 lần so với nhóm dùng thuốc. Vì vậy, việc chủ động sử dụng corticoids cho những thai phụ có nguy cơ đẻ non sẽ hạn chế được các biến chứng suy hô hấp và đặc biệt giảm được tỷ lệ tử vong.

5. Kết luận

- Tỷ lệ đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2013 là 3,6% trong đó cao nhất ở tuổi thai 34-36 tuần chiếm 53,7%.

- Tỷ lệ trẻ vàng da, suy hô hấp, xuất huyết não, tử vong trong số đẻ non lần lượt là 37,3%, 58%, 2,7%, 5,3%.

- Ở nhóm mổ đẻ có tỷ lệ trẻ vàng da thấp nhất 39,3% và cao nhất ở nhóm đẻ Forceps 53,8%.

- Tỷ lệ trẻ suy hô hấp cao nhất ở nhóm mổ đẻ 71,1% và thấp nhất ở nhóm đẻ thường 56,6%.

- Tỷ lệ xuất huyết não cao nhất ở nhóm đẻ thường 2,7% không có ca nào xuất huyết não ở nhóm mổ đẻ.

- Tỷ lệ tử vong ở nhóm đẻ thường cao nhất chiếm tới 6,2% ở nhóm mổ đẻ là 2,2%. Không có trường hợp nào tử vong bằng phương pháp Forceps.

Tài liệu tham khảo

1. Wenstrom D. Katherine, F Gary Cuningham, et al. (2001). "Preterm Birth." in William Obstetrics eighteenth edition Chapter 38, p. 689-791

2. Charles J Lockwood (1995). "The diagnostic of preterm labor and the prediction of preterm delivery." Clin Obstet gynaecol 1995 Dec 38 (4), p. 675-687.

3. Steve N Caritis, Marylyn J. Darby, et al. (1998). "Pharmacologic treatment of preterm labor." in Clinical Obstet Gynaecol 31 (3), p 635-651.

4. Nguyễn Việt Tiến, Phạm Thanh Hiền (1996). "Kết quả điều trị dọa đẻ non trong 2 năm tại viện bảo vệ bà mẹ và trẻ sơ sinh." Tạp chí Y học thực hành số 5/1996, p. 4-7.

5. Trần Quang Hiệp (2001). "Nhận xét về tình hình đẻ non và một số yếu tố liên quan đến đẻ non tại Viện Bảo vệ bà mẹ và trẻ sơ sinh trong 3 năm 1998-2000." Luận văn thạc sỹ y học.

6. Nguyễn Thị Kiểm (1987). "Đẻ non là một nguyên nhân quan trọng làm tăng tỷ lệ tử vong sơ sinh." Hội nghị tổng kết nghiên cứu khoa học và điều trị, tr. 52-58.

7. Nguyễn Văn Phong (2003). "Nghiên cứu tình hình trẻ đẻ non và một số các yếu tố nguy cơ liên quan đến đẻ non tại bệnh viện Phụ sản Trung ương trong hai năm 2001-2002." Luận văn thạc sỹ y học.

8. Trần Thị Tuất (1994). "Bước đầu nhận xét 282 trường hợp đẻ non tại BV Đa khoa Thái Bình." Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa II

9. Lansas J, Berger C, and Magnin G (1990), "Obstetrique pour le praticien." in SIMEP, p. 169-179

10. Đỗ Xuân Vinh (2007), " Đánh giá hiệu quả sử dụng Betamethason cho thai phụ dọa đẻ non để dự phòng hội chứng suy hô hấp cấp ở trẻ sơ sinh". Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II, tr. 50-58

11. Miller, Callander (1999), " Số thai bằng cành Focceps", in Sản khoa minh họa, Nhà xuất bản Y học, p. 344 – 357.

12. MD Uma M. Reddy, MPH, et al.(2012), " Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth", in Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development.

ẢNH HƯỞNG CỦA VẾT MỔ ĐỂ CŨ ĐẾN BIẾN CHỨNG RAU TIỀN ĐẠO

Vũ Văn Tâm, Nguyễn Quốc Trường
Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

Tóm tắt

Hiện nay, sản phụ có vết mổ đẻ cũ (VMĐC) ngày càng gia tăng trong cộng đồng nhưng VMĐC làm nhiều bệnh lý sản khoa thêm nguy hiểm trong đó có rau tiền đạo (RTĐ).

Nghiên cứu nhằm mục tiêu: nhận xét ảnh hưởng của VMĐC đến biến chứng của RTĐ gây ra cho người mẹ và thai nhi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả có so sánh 649 hồ sơ sản phụ RTĐ tại BVPS Hải Phòng trong 5 năm (2009 - 2013).

Kết quả nghiên cứu: lượng hemoglobin mất trong mổ lấy thai ($24,7 \pm 11,8$ g/l), tỷ lệ phải cắt TC (10,7%), rau cài răng lược (4,5%) ở sản phụ RTĐ có VMĐC cao hơn ở sản phụ RTĐ không có VMĐC ($19,5 \pm 12,1$ g/l, 4,1% và 2,0%). Tuổi thai kết thúc thai nghén và cân nặng khi sinh không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Kết luận: VMĐC làm biến chứng của RTĐ gây ra cho người mẹ thêm nặng nề nhưng có ảnh hưởng rất ít đến các biến chứng gây ra cho con.

Từ khóa: RTĐ, VMĐC, biến chứng.

1. Đặt vấn đề

Ngày nay, ngành sản phụ khoa và kỹ thuật gây mê hồi sức phát triển không ngừng cùng với sự ra đời của kháng sinh, kỹ thuật vô khuẩn và tiết khuẩn đã làm cho phẫu thuật mổ lấy thai thêm hoàn thiện. Mổ lấy thai không còn là một phẫu thuật khó khăn với bác sỹ sản khoa và cũng không còn ảnh hưởng quá nhiều đến sức khỏe sản phụ. Chính lý do này dẫn đến chỉ định mổ lấy thai ngày càng được mở rộng, phương pháp mổ lấy thai được áp dụng ở nhiều tuyến cơ sở y tế và hệ quả làm tăng tỷ lệ sản phụ mang thai có VMĐC trong cộng đồng. Tuy nhiên, VMĐC lại là nguyên nhân làm cho nhiều bệnh lý sản khoa trở lên phức tạp, biến chứng gây ra cho người mẹ và thai nhi nặng hơn.

Một trong số bệnh lý bị tác động rõ rệt bởi VMĐC là RTĐ. Nghiên cứu của Liang-kun Ma và cộng sự tại Trung Quốc thấy ở sản phụ RTĐ có VMĐC lượng máu mất trung bình trong mổ lấy thai (1412 ± 602 ml) và

Abstract

OUTCOMES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH PLACENTA PREVIA AND PRIOR CESAREAN SECTION

The objective of this study aims to evaluate pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the prior cesarean delivery.

Material and method: a retrospective study of 649 patients with placenta previa at the Hai Phong hospital of obstetrics and gynecology from 2009 to 2013.

Results: in patients with placenta previa and prior cesarean section Hb mean during operation ($24,7 \pm 11,8$ g/l), hysterectomy (10,7%), placenta accreta (4,5%). These values were significantly higher in patient without prior cesarean section. However, gestational week at delivery and neonatal weight were not different between two groups.

Conclusion: although prior cesarean delivery and placenta previa was not an independent risk factor for perinatal but it should be considered as a marker for possible obstetric complications.

tỷ lệ phải cắt tử cung để cầm máu (13,8%) đều cao hơn rõ rệt so với sản phụ RTĐ không có VMĐC (648 ± 265 ml và 0,8%) đồng thời trẻ sinh ra có chỉ số Apgar ≤ 7 (10,0%) cũng cao gấp 2 lần (4,9%) [1]. Xuất phát từ sự gia tăng tỷ lệ sản phụ có VMĐC hiện nay và sự tác động không tốt của VMĐC đến bệnh lý RTĐ, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

Nhận xét ảnh hưởng của VMĐC đến biến chứng của RTĐ gây ra cho người mẹ và thai nhi.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng nghiên cứu.

Sản phụ RTĐ kết thúc thai nghén tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ tháng 01/2009 - 12/2013.

(+) **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Sản phụ đơn thai được chẩn đoán RTĐ sau đẻ hoặc mổ lấy thai.

- Tuổi thai kết thúc thai nghén từ 22 tuần trở lên.

Đối tượng nghiên cứu được chia thành 2 nhóm:

+ Nhóm nghiên cứu: sản phụ RTĐ có VMĐC.

+ Nhóm so sánh: sản phụ RTĐ không có VMĐC.

(+) **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Sản phụ đa thai, thai chết lưu.

- Sản phụ có bệnh nội khoa nặng.

2.2 Phương pháp nghiên cứu.

Sử dụng phương pháp hồi cứu mô tả có so sánh. Trong 5 năm (2009 - 2013) có 649 hồ sơ sản phụ phù hợp đưa vào nghiên cứu bao gồm: 112 sản phụ RTĐ có VMĐC và 537 sản phụ RTĐ không có VMĐC.

2.3 Tiêu chuẩn chẩn đoán RTĐ.

Bánh rau bám vào đoạn dưới tử cung khi mổ lấy thai hoặc khoảng cách từ mép bánh rau đến lỗ màng rau dưới 10cm sau đẻ.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1 Tình trạng mất máu và truyền máu.

Bảng 3.1. Tình trạng mất máu và truyền máu.

Mất máu và truyền máu		RTĐ có VMĐC		RTĐ không có VMĐC		p
		n	%	n	%	
Hb trước sinh (Hb: hemoglobin)	≥ 110	50	44,6	278	51,8	> 0,05
	90 - 109	58	51,8	235	43,8	> 0,05
	70 - 89	4	3,6	22	4,1	> 0,05
	< 70	0	0,0	2	0,4	> 0,05
	Tổng	112	100	537	100	
	Trung bình	107,0 ± 10,4 (g/l)		110,0 ± 12,5 (g/l)		< 0,05
Hb mất trong mổ lấy thai		24,7 ± 11,8 g/l		19,5 ± 12,1 g/l		< 0,01
Lượng máu truyền		287,5 ± 543,0 ml		174,9 ± 345,6 ml		< 0,01

3.2 Các biện pháp cầm máu.

Bảng 3.2. Các biện pháp cầm máu

Loại RTĐ	RTĐ có VMĐC		RTĐ không có VMĐC		p
	n	%	n	%	
Không can thiệp	14	12,5	176	32,8	<0,01
Khâu cầm máu	88	76,8	311	57,9	<0,01
Thắt ĐMTCT (đóng mạch tử cung)	33	29,5	99	18,4	<0,01
Cắt tử cung	12	10,7	22	4,1	<0,01

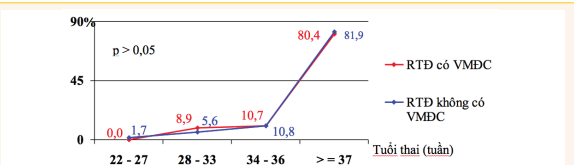
- Đắp gạc nóng, khâu mũi B - Lynch và thắt động mạch hạ vị ít được sử dụng

3.3 Rau cài răng lược và tổn thương tạng.

- Tỷ lệ rau cài răng lược ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 4,5% cao hơn tỷ lệ này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (2,0%).

- Có 3 trường hợp tổn thương bàng quang: 2 trường hợp có VMĐC 1 lần và 1 trường hợp có VMĐC 2 lần.

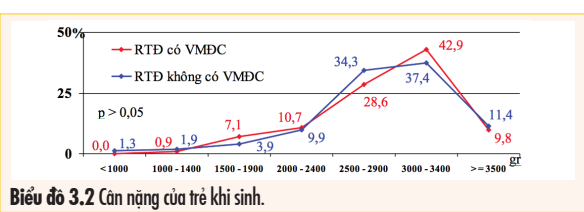
3.4 Đẻ non.



Biểu đồ 3.1 Tuổi thai khi sinh

- Tuổi thai trung bình khi sinh ở sản phụ RTĐ có VMĐC là $37,5 \pm 2,3$ tuần và ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là $37,6 \pm 2,7$ tuần ($p > 0,05$).

3.5 Trẻ nhẹ cân.



Biểu đồ 3.2 Cân nặng của trẻ khi sinh.

- Cân nặng trung bình của trẻ khi sinh ở sản phụ RTĐ có VMĐC là $2889,3 \pm 524,9$ gr và ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là $2854,5 \pm 581,7$ gr ($p > 0,05$).

3.6 Ngạt sơ sinh.

Bảng 3.3. Chỉ số Apgar phút thứ 1 và 5.

Apgar		RTĐ có VMĐC		RTĐ không có VMĐC		p
		n	%	n	%	
Phút thứ 1	< 7	6	5,4	37	6,9	>0,05
	≥ 7	106	94,6	500	93,1	
Phút thứ 5	< 7	1	0,9	15	2,8	>0,05
	≥ 7	111	99,1	522	97,2	

4. Bàn luận

4.1 Tình trạng mất máu và truyền máu.

Mất máu trước sinh ở sản phụ RTĐ là do chảy máu ở 3 tháng cuối thai kỳ. Tìm hiểu tác động của VMĐC đến tình trạng mất máu này, bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ các mức độ thiếu máu trước sinh của hai nhóm sản phụ RTĐ có VMĐC và không có VMĐC khá tương đồng, sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên khi tính lượng hemoglobin trung bình trước sinh, giá trị này ở sản phụ RTĐ có VMĐC là $107,0 \pm 10,4$ g/l thấp hơn ở sản phụ RTĐ không có VMĐC ($110,0 \pm 12,5$ g/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Điều này chứng tỏ VMĐC có ảnh hưởng tới mức độ mất máu trước sinh của sản phụ RTĐ nhưng sự ảnh hưởng này không nhiều.

Mất máu trong mổ lấy thai phụ thuộc chủ yếu vào mức độ tổn thương tử cung do bánh rau tiền đạo gây ra. Nghiên cứu thấy lượng hemoglobin mất trung bình ở sản phụ RTĐ có VMĐC là $24,7 \pm 11,8$ g/l cao hơn sản phụ RTĐ không có VMĐC ($19,5 \pm 12,1$ g/l). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nghiên cứu của Liang-kun Ma cũng có nhận định tương tự: lượng máu mất trung bình ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 1412 ± 602 ml cao hơn 2 lần giá trị này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (648

± 265ml) [1]. Như vậy, VMĐC đã làm cho tình trạng mất máu khi mổ lấy thai ở sản phụ RTĐ nặng thêm và chính hậu quả này đã làm lượng máu truyền bù lại ở sản phụ RTĐ có VMĐC lớn hơn nhiều so với sản phụ RTĐ không có VMĐC. Bảng 3.1 cho biết lượng máu truyền bù lại ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 287,5 ± 543,0 ml cao hơn so với ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (174,9 ± 345,6 ml). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. To và cộng sự có kết quả tương tự: tỷ lệ sản phụ RTĐ có VMĐC phải truyền từ 4 đơn vị máu trở lên là 16,27% cao hơn nhiều so với sản phụ RTĐ không có VMĐC (5,5%) [2].

4.2 Các biện pháp cầm máu.

Tổn thương niêm mạc và cơ tử cung gây chảy máu sau bóc rau trong mổ lấy thai ở sản phụ RTĐ tương đối phổ biến, đặc biệt khi tử cung có VMĐC thì mức độ tổn thương càng nặng hơn, khả năng phải tiến hành các biện pháp cầm máu ngoại khoa tăng lên rõ ràng. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ sản phụ RTĐ có VMĐC không phải tiến hành các biện pháp cầm máu ngoại khoa (12,5%) thấp hơn so với tỷ lệ này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (32,8%) đồng thời tỷ lệ phải khâu cầm máu (76,8%), thắt ĐMTTC (29,5%) và cắt TC (10,7%) cao hơn nhiều so với sản phụ RTĐ không có VMĐC (57,9%, 18,4% và 4,1%). Kết quả này tương tự kết quả của nhiều nghiên cứu khác. Grobman cho biết tỷ lệ phải thắt ĐMTTC ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là 3,0% tăng lên 7,0% ở sản phụ RTĐ có VMĐC 1 lần, 21,0% ở sản phụ RTĐ có VMĐC 2 lần và 29,0% ở sản phụ RTĐ có VMĐC từ 3 lần trở lên. [3]. Yaegashi thấy tỷ lệ phải cắt TC cầm máu ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là 2,1% tăng lên 13,8% ở sản phụ có VMĐC 1 lần và 73,7% ở sản phụ có VMĐC từ 2 lần trở lên [4].

4.3 Rau cài răng lược và tổn thương tạng.

Rau cài răng lược là biến chứng ít gặp nhưng lại là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến cắt tử cung ở sản phụ RTĐ. Nghiên cứu cho biết tỷ lệ rau cài răng lược ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 4,5% cao hơn tỷ lệ này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (2,0%). To và cộng sự cho kết quả tương tự: tỷ lệ sản phụ RTĐ không có VMĐC bị rau cài răng lược là 0,26% tăng lên 8,33% ở sản phụ RTĐ có VMĐC 1 lần và 14,28% ở sản phụ RTĐ có VMĐC từ 2 lần trở lên [2]. Như rau cài răng lược, tổn thương tạng cũng là biến chứng hiếm gặp, chúng tôi thấy có 3 trường hợp có tổn thương bàng quang thì cả 3 trường hợp đều có VMĐC. Phạm Thị Phương Lan cũng cho thấy sản phụ RTĐ có sẹo mổ tử cung (SMTC) (99,4% VMĐC)

thì tỷ lệ tổn thương tạng và máu tụ khi mổ lấy thai là 7,9% nhưng tỷ lệ này giảm đi rất nhiều ở sản phụ RTĐ không có SMTC (0,5%) [5].

4.4 Đẻ non.

Đẻ non là hậu quả hay gặp ở sản phụ RTĐ do nhiều nguyên nhân nhưng chủ yếu do chảy máu âm đạo quá nhiều mà điều trị nội khoa không có kết quả. Liang-kun Ma [1] cho biết tỷ lệ đẻ non ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 24,1% cao hơn tỷ lệ này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (13,2%) tuy nhiên Hasegawa lại khẳng định VMĐC không phải là yếu tố liên quan đến mổ cấp cứu lấy thai trước 36 tuần ở sản phụ RTĐ [6]. Nghiên cứu của To cũng cho nhận định khác với Liang-kun Ma, theo tác giả tuổi thai trung bình kết thúc thai nghén ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 34,59 ± 6,26 tuần thấp hơn so với sản phụ RTĐ không có VMĐC (36,02 ± 5,76 tuần) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [2]. Chúng tôi cũng có kết quả tương tự nghiên cứu của To, biểu đồ 3.1 cho biết các mức tuổi thai đẻ non có tỷ lệ gần tương đương nhau giữa hai nhóm sản phụ RTĐ có VMĐC và không có VMĐC và tuổi thai trung bình kết thúc thai nghén của cả hai nhóm đều là 38 tuần.

4.5 Trẻ nhẹ cân.

Grobman nghiên cứu tại Chicago thấy trọng lượng trung bình của trẻ khi sinh ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là 2531 ± 795gr so với giá trị này ở sản phụ RTĐ có VMĐC 1 lần (2585 ± 792gr), 2 lần (2559 ± 707gr) và từ 3 lần trở lên (2609 ± 789gr) đều có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tác giả cho rằng VMĐC có ảnh hưởng rất ít đến trọng lượng trẻ khi sinh ở sản phụ RTĐ [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự, biểu đồ 3.2 cho biết các mức cân nặng của trẻ khi sinh có tỷ lệ khá tương đồng ở hai nhóm sản phụ RTĐ có VMĐC và không có VMĐC đồng thời cân nặng trung bình của trẻ đều khoảng 2800 - 2900gr.

4.6 Ngạt sơ sinh.

Ngạt sơ sinh có hậu quả rất nặng nề, nếu không được cấp cứu kịp thời thì trẻ rất dễ bị bại não, thậm trí là tử vong. Nghiên cứu của Grobman cho biết tỷ lệ trẻ khi sinh có chỉ số Apgar < 4 phút thứ 5 ở sản phụ RTĐ không có VMĐC là 2,0% không có sự khác biệt nhiều so với giá trị này ở sản phụ RTĐ có VMĐC 1 lần (3,0%), 2 lần (4,0%) và từ 3 lần trở lên (2,0%). Tác giả so sánh về các tỷ lệ trẻ có pH động mạch rốn < 7,0, chuyển đến đơn vị chăm sóc đặc biệt, suy hô hấp, xuất huyết não giữa các nhóm sản phụ trên cũng thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê [3]. Nghiên cứu

của chúng tôi có kết quả tương tự, tỷ lệ trẻ khi sinh có chỉ số Apgar < 7 ở sản phụ RTĐ có VMĐC là 5,4% ở phút thứ 1 và 0,9% ở phút thứ 5 thấp hơn tỷ lệ này ở sản phụ RTĐ không có VMĐC (6,9% ở phút thứ 1 và 2,8% ở phút thứ 5) nhưng sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Phạm Thị Phương Lan có nhận định như trên: sự khác biệt về tỷ lệ trẻ khi sinh chỉ số Apgar < 7 ở sản phụ RTĐ có SMTC và không có SMTC là không có ý nghĩa thống kê [5].

Tài liệu tham khảo

1. Liang-kun Ma et al (2012), Clinical analysis of placenta previa complicated with previous cesarean section, Chin Med Sci J, Vol. 27, No. 3: 129-133.
2. To W.W.K, Leung W.C (1995), Placenta previa and previous cesarean section, International Journal of Gynecology & Obstetrics, 51: 25-31.
3. Grobman W.A et al (2007), Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries, Obstetrics & Gynecology, Vol. 110, No. 6:1249-55.
4. Yaegashi N et al (2000), Emergency postpartum

5. Kết luận.

Biến chứng gây ra cho người mẹ thêm nặng nề ở sản phụ RTĐ khi có VMĐC: lượng hemoglobin mất trong mổ lấy thai và lượng máu truyền bù lại tăng cao rõ rệt đồng thời tỷ lệ phải dùng các phương pháp cầm máu ngoại khoa trong đo có cắt tử cung và biến chứng rau cài răng lược cùng với tổn thương tạng cũng tăng theo. Tuy nhiên, VMĐC có ảnh hưởng rất ít đến các biến chứng gây ra cho con ở sản phụ RTĐ.

hysterectomy in women with placenta previa and prior cesarean section, International Journal of Gynecology and Obstetrics, 68: 49-52.

5. Phạm Thị Phương Lan (2007), Biến chứng của rau tiền đạo ở những sản phụ có sẹo mổ tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 1/2002 - 12/2006, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

6. Hasegawa J et al (2009), Predisposing factors for massive hemorrhage during cesarean section in patients with placenta previa, Ultrasound Obstet Gynecol, 34: 80-84.

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ NUÔI CẤY PHÔI NANG TRONG THỤ TINH ỔNG NGHIỆM

Lê Minh Tâm, Nguyễn Thị Thái Thanh, Cao Ngọc Thành
Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả nuôi cấy phôi nang so với chuyển phôi giai đoạn phân chia trong thụ tinh ống nghiệm.

Phương pháp: Sử dụng phương pháp phân tích mô tả có theo dõi 120 chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế (HUECREI) từ tháng 2/2014 đến 02/2015 với 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang và 95 chu kỳ nuôi cấy – chuyển phôi giai đoạn phân cắt. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu là chu kỳ có ít nhất 3 phôi loại 1 vào ngày 3 và đồng ý nuôi cấy phôi ngày 5. Chuyển phôi nang tiến hành vào ngày 5.

Kết quả: Số trứng thu được, số trứng thụ tinh, số phôi vào ngày 3 và số phôi tốt ngày 3 trung bình của các chu kỳ nuôi cấy phôi nang lần lượt là 12,6±4,5; 7,6±3,5; 7,7±3,4 và 5,0±1,8; cao hơn so với các chu kỳ chỉ nuôi cấy ngày 3 lần lượt là 8,9±4,8; 5,4±2,7; 4,1±2,1 và 2,6±1,5 (với p<0,05). Số phôi nang tạo thành trung bình đạt 2,6±1,5. Tỷ lệ phát triển thành phôi nang và phôi nang tốt là 51,2% và 31,3%. Nghiên cứu cho kết quả có thai sinh hóa, thai lâm sàng của nhóm nuôi cấy phôi nang tương ứng là 52% và 44% cao hơn so với nhóm nuôi cấy ngày 3 (lần lượt là 32,2% và 25,4%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Tỷ lệ nuôi cấy thành phôi nang và phôi nang tốt từ ít nhất 3 phôi tốt ngày 3 bất kể độ tuổi người phụ nữ là đáng khích lệ với tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng tốt hơn so với chuyển phôi giai đoạn phân cắt, tỷ lệ đa thai thấp nhờ số phôi chuyển giảm. Cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá ý nghĩa thống kê chính xác hơn.

Abstract
EFFECT OF BLASTOCYST CULTURE IN HUMAN IN VITRO FERTILIZATION

1. Đặt vấn đề

Năm 1978, nền y học sinh sản trên thế giới đã đánh dấu bước phát triển mới với sự kiện em bé đầu tiên ra đời bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm

Objective: To compare the effect of blastocyst culture to that of cleavage-embryo culture and transfer in human in vitro fertilization (IVF).

Methods: We used the follow-up cross-sectional descriptive study to analyse 120 IVF cycles at Hue Center for Reproductive endocrinology and Infertility of Hue College of Medicine and Pharmacy Hospital (HUECREI) from February 2014 to February 2015, including 25 blastocyst culture cycles and 95 cleavage-embryo culture and transfer cycles. Patient selection criteria was having at least 3 good quality embryos on day 3 and being in agreement with having embryos cultured on day 5. Blastocyst transfer was performed on day 5.

Results: The average number of retrieved oocytes, fertilized oocytes, day 3 embryos and day 3 good quality embryos in the blastocyst culture cycles (12,6±4,5, 7,6±3,5, 7,7±3,4 and 5,0±1,8, respectively) were higher than on day 3 culture cycles (8,9±4,8, 5,4±2,7, 4,1±2,1 and 2,6±1,5, respectively) (p<0.05). The number of blastocyst was 2,6±1,5. The blastocyst formation and good blastocyst formation rates were 51,2% and 31,3%. The study showed that the biochemical and clinical pregnancy rates of the blastocyst culture group (52%, 44%, respectively) were not statistically higher than those of the day 3 culture group (32,2% and 25,4%).

Conclusion: The blastocyst formation and good blastocyst formation rates from at least 3 good embryos on day 3 despite age of women were encouraged because biochemical and clinical pregnancy rates were better than those in cleavage-embryo transfer. Multiple pregnancy rate was few due to decreasing the number of embryos in transfer. We recommended that it would have a further study with larger sample size in order to evaluate statistically significant correctly.

(In vitro fertilization – IVF). Đến nay, phương pháp này đã không ngừng được hoàn thiện và phát triển nhằm nâng cao tỷ lệ thành công cho các chu kỳ điều trị về cả phương diện lâm sàng và labo. Không giống phôi

của các loài linh trưởng khác, phôi người ở giai đoạn phân chia (ngày 2 hoặc 3) vẫn có thể thích nghi được trong buồng tử cung cho đến ngày làm tổ (Sill và cs, 2010). Vào những năm 1990, việc chuyển phôi ngày 2 hoặc 3 vào buồng tử cung mặc dù không phù hợp với sinh lý nhưng đã được sử dụng trong labo như kỹ thuật thường quy. Để tăng tỉ lệ có thai trong các chu kỳ điều trị hỗ trợ sinh sản, người ta tăng số phôi chuyển vào buồng tử cung. Theo đó, tỷ lệ đa thai sẽ tăng theo số lượng phôi chuyển làm tăng nguy cơ sản khoa như sẩy thai, đẻ non, tăng tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong do biến chứng và di chứng của đẻ non. Chính vì vậy, xu hướng chung trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản hiện nay theo Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (2013) cần áp dụng tiêu chuẩn giảm số phôi chuyển vào tử cung, hướng đến chuyển 1 phôi và áp dụng các kỹ thuật hỗ trợ khác giúp tăng tỷ lệ thành công.

Một trong các giải pháp vừa duy trì được tỷ lệ có thai cao vừa giảm tỷ lệ đa thai là chọn lọc và chuyển phôi đơn. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng chuyển phôi nang đơn là kỹ thuật có thể tăng tỷ lệ có thai và giảm đa thai (Kang và cs, 2011). Hiện nay, kéo dài nuôi cấy phôi in vitro đến ngày 5 và chuyển phôi nang đang được xem là yếu tố quan trọng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nâng cao, cho phép chọn lọc phôi tốt và phù hợp nhất cho chuyển phôi. Trong thời gian qua, Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế (HUECREI) cũng đã triển khai nuôi cấy phôi nang và nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả nuôi cấy và chuyển phôi nang cũng như một số yếu tố liên quan đến kết quả nuôi cấy.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên 120 chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế (HUECREI), trong đó gồm 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang (phôi ngày 5) và 95 chu kỳ nuôi cấy – chuyển phôi ngày 3 trong thời gian từ tháng 02/2014 đến 02/2015.

Tiêu chuẩn chọn vào nhóm nghiên cứu nuôi cấy đến phôi nang là có ít nhất 3 phôi tốt (G1) vào ngày 3 nuôi cấy và bệnh nhân đồng ý.

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi.

Các bước tiến hành

Bệnh nhân vô sinh đến điều trị thụ tinh trong ống nghiệm được chọc hút trứng sau khi kích thích buồng trứng (KTBT) theo phác đồ GnRH antagonist. Phức hợp trứng-tế bào hạt thu được sẽ được nuôi cấy trong G-IVF plus (Vitrolife, Thụy Điển), sau đó xử lý với

Hyase 10X (Vitrolife, Thụy Điển). Tinh trùng được xử lý với Sil Select (Fertipro, Bỉ) và Flushing (Fertipro, Bỉ). Quy trình tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (intra cytoplasmic sperm injection – ICSI) được thực hiện như quy trình thường quy chuẩn. Trứng sau đó được nuôi cấy đơn trong G1 plus (Vitrolife, Thụy Điển) ở tủ nuôi cấy Galaxy 170S 37°C, 8% O₂, 5% CO₂.

Đánh giá phôi ngày 3 theo tiêu chuẩn của Scott (2003) vào 66-68 giờ sau ICSI: (1) Phôi tốt (G1): phôi 6-8 tế bào, <10% mảnh vỡ, kích thước đồng đều, phôi bào đối xứng; (2) Phôi khá (G2): phôi 6-8 tế bào, 10-20% mảnh vỡ, kích thước đồng đều hoặc không, phôi bào đối xứng hoặc không; (3) Phôi xấu (G3): số lượng phôi bào không phải 6-8, >20% mảnh vỡ, kích thước không đều, phôi bào không đối xứng.

Các trường hợp đủ điều kiện nuôi cấy phôi nang sẽ chọn các phôi loại I để chuyển sang môi trường G2 plus (Vitrolife, Thụy Điển) và nuôi cấy trong tủ cấy Galaxy 170R 37°C, 5% O₂, 5.5% CO₂. Vào ngày 5 (114-116 giờ sau ICSI), tiến hành kiểm tra và đánh giá phôi nang theo tiêu chuẩn cải tiến của Gardner và Schoolcraft (1999):

(I) Sự tạo nang (blastocoel formation) và độ nở rộng của phôi (expansion):

(1) Khoảng phôi nang < 1/2 thể tích phôi (phôi nang giai đoạn sớm – early blastocyst).

(2) Khoảng phôi nang > 1/2 thể tích phôi (phôi nang – blastocyst).

(3) Khoảng phôi nang chiếm đầy thể tích của phôi (phôi nang hoàn toàn – full blastocyst).

(4) Khoảng phôi nang lớn hơn ở phôi nang giai đoạn sớm và màng trong suốt mỏng dần (phôi nang nở rộng – expanded blastocyst).

(5) Lá nuôi phôi thoát bắt đầu thoát ra khỏi màng trong suốt (phôi đang thoát màng – hatching blastocyst).

(6) Lá nuôi phôi thoát hoàn toàn ra khỏi màng trong suốt (phôi thoát màng – hatched blastocyst).

(II) Khối tế bào bên trong (inner cell mass – ICM) được đánh giá như sau:

- (A) Nén chặt và nhiều tế bào
- (B) Gom thành từng nhóm lỏng lẻo và có ít tế bào
- (C) Rất ít tế bào
- (D) Không có tế bào hay đang thoái hóa.
- (III) Nhóm các tế bào lá nuôi (trophectoderm cells – TC) có thể được chia thành 4 dạng

- (A) Nhiều tế bào kết thành một lớp biểu bì dính chặt
- (B) Ít tế bào và kết thành một lớp lỏng lẻo
- (C) Rất ít tế bào
- (D) Không có tế bào hay đang thoái hóa

Phôi nang được đánh giá là tốt khi đạt 3AA trở lên. Chuyển phôi được thực hiện vào ngày 5. Số phôi nang chuyển được quyết định dựa vào độ tuổi vợ và chất lượng phôi nang. Khi người phụ nữ < 35 tuổi, chuyển tối đa 1 phôi nang tốt, từ 35 tuổi trở lên tối đa 2 phôi nang tốt. Trong mọi trường hợp tổng số phôi chuyển không quá 3.

Kết quả chu kỳ điều trị dựa vào xét nghiệm beta-hCG và thai lâm sàng. Thử thai thực hiện vào 14 ngày sau khi chọc hút trứng, beta-hCG >25 mIU/ml được xem là dương tính. Tỷ lệ thai lâm sàng (clinical pregnancy rate) được tính bằng tỷ lệ phần trăm các trường hợp có thai lâm sàng trên tổng số các trường hợp chuyển phôi. Thai lâm sàng được ghi nhận khi xác định được hình ảnh túi thai và đo được tim thai vào khoảng 3 tuần sau khi có xét nghiệm beta-hCG dương tính. Tỷ lệ đa thai bằng tỷ lệ phần trăm các trường hợp đa thai trên tổng số trường hợp có thai lâm sàng.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 18.0 với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi tiến hành 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang ngày 5 (nhóm 1) với

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu			
	Nhóm 1 (n=25)	Nhóm 2 (n=95)	p
Tuổi trung bình người vợ	35,7 ± 4,2	35,9 ± 5,3	p>0,05
Thời gian vô sinh (năm)	6,0 ± 3,4	5,5 ± 3,2	p>0,05
Loại vô sinh:			
- Nguyên phát	56,5%	63%	p>0,05
- Thứ phát	43,5%	37%	
Số lần thực hiện IVF/ICSI			
- Lần 1	76%	85,3%	p>0,05
- Lần ≥ 2	24%	14,7%	
Nguyên nhân vô sinh:			
- Do yếu tố chồng	36%	52,6%	p>0,05
- Suy buồng trứng sớm	4%	7,4%	
- Buồng trứng đa nang	16%	13,7%	
- Do vòi tử cung	24%	14,7%	
- U xơ tử cung	8%	10,5%	
- Không rõ nguyên nhân	12%	1,1%	
Số ngày KTBT trung bình	9,0 ± 3,0	8,7 ± 1,3	p>0,05

Bảng 2. Kết quả nuôi cấy phôi			
	Nhóm 1 (n=25)	Nhóm 2 (n=95)	p
Số trứng thu được	12,6 ± 4,5	8,9 ± 4,8	p<0,05
Số trứng trưởng thành	9,7 ± 4,7	7,2 ± 3,7	p<0,05
Số trứng thụ tinh	7,6 ± 3,5	5,4 ± 2,7	p<0,05
Số phôi ngày 3	7,7 ± 3,4	4,1 ± 2,1	p<0,05
Số phôi tốt ngày 3	5,0 ± 1,8	2,6 ± 1,5	p<0,05
Số phôi nang ngày 5	2,6 ± 1,5		
Tỷ lệ phát triển thành phôi nang (64/125)	51,2%		
Tỷ lệ phôi nang tốt (20/64)	31,3%		
Số phôi chuyển trung bình	1,8 ± 0,6	2,6 ± 0,5	p>0,05

toàn bộ 25 chu kỳ có chuyển phôi. Trong số 95 chu kỳ nuôi cấy ngày 3 (nhóm 2) có 59 chu kỳ chuyển phôi được chuyển phôi tươi.

Bảng 3. Kết quả có thai của các chu kỳ chuyển phôi			
	Nhóm 1 (n=25)	Nhóm 2 (n=59)	p
Beta-hCG (+)	13 (52%)	19 (32,2%)	p>0,05
Thai lâm sàng	11 (44%)	15 (25,4%)	p>0,05
Đa thai	2 (18,2%)	3 (20,0%)	p>0,05

4. Bàn luận

Để đảm bảo tỷ lệ thành công và giảm nguy cơ đa thai trong chu kỳ hỗ trợ sinh sản, việc nuôi cấy và chọn lọc phôi có khả năng làm tổ cao nhất trở thành một yếu tố quan trọng. Nâng cao chất lượng phôi chuyển nhờ việc nuôi cấy dài ngày đến giai đoạn phôi nang là một xu hướng tất yếu của lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Phương pháp này dựa trên cơ sở chỉ có những phôi có chất lượng tốt về mặt di truyền và khả năng phát triển tốt mới có thể tiến triển đến giai đoạn phôi nang vào ngày 5 sau khi thụ tinh. Nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang giúp nâng cao được tỉ lệ làm tổ lên đến 60-70%. Thời điểm phôi nang được chuyển vào tử cung ở ngày 5 là hoàn toàn phù hợp với sinh lý phát triển và tăng khả năng làm tổ vào niêm mạc tử cung.

Trong tổng số 120 chu kỳ được nghiên cứu, có 25 chu kỳ được tiến hành nuôi cấy đến phôi nang, còn lại 95 chu kỳ thực hiện nuôi - chuyển phôi ngày 3. Đặc điểm bệnh nhân của 2 nhóm thể hiện ở bảng 1, không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm ở độ tuổi người vợ. Trong nghiên cứu, độ tuổi của bệnh nhân khá cao (trung bình trên 35 tuổi). Theo Langley và cs (2014), sự tạo thành phôi nang giảm khi độ tuổi bệnh nhân cao, tương tự như báo cáo của Coskun và cs (2000) tỷ lệ có thai của nhóm có độ tuổi trên 35 thấp hơn so với các nhóm có độ tuổi thấp hơn. Đây là một yếu tố bất lợi cho việc thụ tinh trong ống nghiệm nói chung và sự tạo thành phôi nang nói riêng. Ngoài độ tuổi, số lần thất bại trong các chu kỳ điều trị trước đó, đáp ứng của buồng trứng, số lượng và chất lượng phôi là các yếu tố quan trọng để tiên lượng bệnh. Bệnh được tiên lượng tốt cho tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 5 cao hơn chuyển phôi ở giai đoạn phân chia (Glujovsky và cs, 2012).

Nhóm nuôi cấy phôi nang (nhóm 1) có số phôi ngày 3 cao hơn nhóm nuôi cấy phôi ngày 3 (nhóm 2), lần lượt là 7,7 ± 3,4 và 4,1 ± 2,1. Số phôi tốt ngày 3 của nhóm 1 đạt 5,0 ± 1,8, trong khi nhóm 2 chỉ đạt 2,6 ± 1,5. Chang và cs (2010) cho rằng chỉ định của bác

sỹ trong việc chuyển phôi ngày 3 hoặc ngày 5 có thể một phần dựa vào số trứng thu được, tức là ở những trường hợp có số trứng thu được cao thì khả năng có phôi nang của chúng tôi đạt 51,2%, cao hơn so với báo cáo của Coskun và cs (2000) là 28%, của Nicholas và cs (2007) là 24,7%. Theo Langley và cs (2014), tỷ lệ tạo thành phôi nang từ phôi ngày 3 tăng dần từ năm 1998-2013. Theo tác giả, vào năm 2013, tỷ lệ này đạt 62% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Vào ngày 5, chúng tôi thu được 31,3% phôi nang tốt (>3AA), tương đương với kết quả nghiên cứu của Landuyt và cs (2005) là 31,3%. Các phôi nang tốt này được lựa chọn để chuyển phôi ngày 5. Trong 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang, chúng tôi đều thu được ít nhất 1 phôi nang/chu kỳ. Mỗi chu kỳ chuyển phôi nang có số phôi trung bình dưới 2. Kết quả này đáng khích lệ bởi vì có các nghiên cứu đã phải hủy chu kỳ chuyển phôi vì không có phôi chất lượng thích hợp để chuyển vào ngày 5 (Chang và cs, 2010). Việc thiếu hụt các chỉ thị tiên đoán sự phát triển của phôi nang làm tăng nguy cơ không có phôi chuyển mặc dù ở ngày 2 hoặc ngày 3 phôi vẫn phát triển bình thường. Tanaka và cộng sự (2013) đã nghiên cứu các yếu tố quan sát thấy ở ngày 3 liên quan đến khả năng tạo phôi nang bao gồm: số phôi bào, tỷ lệ mảnh vỡ và kích thước các phôi bào. Theo đó, phôi ngày 3 ở giai đoạn 8 tế bào, tỷ lệ mảnh vỡ 0% và phân chia đồng đều là phôi có khả năng phát triển thành phôi nang loại tốt cao nhất.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ có thaisinh hóa và thai lâm sàng của chu kỳ chuyển phôi nang khá cao (52% và 44%) so với chuyển phôi ngày 3 (32,2% và 25,4%). Tỷ lệ thai lâm sàng chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Coskun (2000) 39%, tương đương với kết quả của Bungum (2003) là 52,5% hay báo cáo của Kang (2011) 51,2%. Freeman và cs (2000) báo cáo kết quả ở những bệnh nhân trên 39 tuổi có hơn 10 trứng cho tỷ lệ có thai sau khi chuyển phôi nang tốt hơn chuyển phôi ngày 3 (lần lượt là 66,7% và 10,5%, $p < 0,05$). Nhóm tác giả cho rằng bệnh nhân có độ tuổi cao (trên 39) phải có đáp ứng buồng trứng tốt mới thích hợp chuyển phôi ngày 5. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù độ tuổi người vợ trung bình trên 35 nhưng có số trứng thu được cao 12,6 ± 4,5 nên cho tỷ lệ có thai khả quan.

Tỷ lệ đa thai của 2 nhóm trong nghiên cứu này gần tương đương nhau (lần lượt là 18,2% và 20%) mặc dù số phôi chuyển trung bình cao hơn trong nhóm chuyển phôi giai đoạn phân cắt. Kết quả này xấp xỉ nghiên cứu của Zakova và cs (2000) với tỷ lệ đa thai

sau chuyển phôi nang và chuyển phôi ngày 3 lần lượt là 5/29 (17,3%) và 11/56 (19,6%). Một số nghiên cứu quan sát thấy tỷ lệ song thai của chuyển phôi nang là cao (53%) bất kể chuyển chỉ 2 phôi (Gardner và cs, 1998). Do đó, cần thiết phải áp dụng chuyển 1 phôi nang đơn có chất lượng tốt để giảm đa thai trong khi vẫn duy trì tỷ lệ có thai cao. Chọn lọc phôi nang để chuyển có thể dựa thêm vào các đặc tính hình thái khác như kích thước khối ICM, tốc độ phân cắt và độ dày màng zona (Zakova và cs, 2000). Như vậy, nuôi cấy phôi nang đã giúp chúng tôi tăng khả năng lựa chọn được các phôi tốt từ ngày 3, có khả năng phát triển thành phôi nang tốt để chuyển phôi. Hơn nữa, chuyển phôi ngày 5 phù hợp với sinh lý hơn, thời gian chuyển phôi tương đương với thời điểm làm tổ tự nhiên của phôi.

Mặc dù các kết quả có thai của nhóm 1 cao hơn nhóm 2 nhưng sự sai khác này không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu khác đã chứng minh rằng tỷ lệ có thai của nhóm nuôi cấy ngày 3 thấp hơn so với nhóm nuôi cấy phôi nang (Kang, 2011). Ngoài ra, nghiên cứu của Magli (2000) còn chỉ ra có 51% các phôi ngày 3 tốt nhất bị lệch bội, cao hơn 35% so với phôi nang. Các phôi bị khiếm khuyết di truyền khó có thể phát triển thành phôi nang, do đó việc chuyển phôi nang giúp chọn lọc phôi có chất lượng tốt hơn. Chuyển phôi ngày 2 hoặc 3 vào buồng tử cung cũng có thể gây ra stress chuyển hóa khi phôi ở trong môi trường dinh dưỡng khác nhau của tử cung, làm ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi (Gardner và cs, 1998). Nuôi cấy và chuyển phôi nang chính vì thế đã và đang trở thành xu thế được các Trung tâm hỗ trợ sinh sản trên thế giới áp dụng.

5. Kết luận

Nghiên cứu hiệu quả nuôi cấy phôi nang trong thụ tinh ống nghiệm ghi nhận tỷ lệ tạo thành phôi nang từ ít nhất 3 phôi tốt ngày 3 là 51,2% và số phôi nang loại tốt chiếm 31,3%. Số phôi nang tạo thành trung bình đạt 2,6 ± 1,5. Nghiên cứu cho kết quả có thai sinh hóa, thai lâm sàng của nhóm nuôi cấy phôi nang tương ứng là 52% và 44% cao hơn so với nhóm nuôi cấy ngày 3 (lần lượt là 32,2% và 25,4%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê có thể do số liệu nghiên cứu còn ít. Trong thời gian tới, chúng tôi tiếp tục triển khai kỹ thuật nuôi cấy phôi nang cho những đối tượng phù hợp nhằm sáng tỏ hơn vai trò của kỹ thuật này trong việc nâng cao tỷ lệ có thai và hướng tới mục tiêu chọn một phôi tốt nhất để chuyển.

Tài liệu tham khảo

1. Bungum M, Bungum L., Humaidan P., Yding Andersen C. Day 3 versus day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. Reproductive Biomedicine Online. 2003. 7(1):98-104

2. Chang W., Briton-Jones C., Buehler N., Danzer H., Surrey M., Hill D.L. Day 3 versus day 5 embryo transfer in women of advanced maternal age. Fertility and Sterility. 2010. 93(5):7-9

3. Coskun S., Hollanders J., Al-Hassan S., Al-Sufyan H., Al-Mayman H., Jaroudi K. Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. Human Reproduction. 2000. 15(9):1947-1952.

4. Freeman M.R., Howard K.G., Hinds M.S., Whitworth C.M., Weitzman G.A., Hill G.A. Embryo transfer: a retrospective comparison of day-5 blastocyst transfer versus day-3 embryo transfer. Fertility and Sterility. 2000. 74(3):237-238.

5. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L., Schlenker T., Stevens J., Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in vitro fertilization. Human Reproduction. 1998. 13(12):3432-40.

6. Gardner DK., Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocyst. In Jansen R., Mortimer D (eds). Toward Reproductive certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999. London: Parthenon Publishing 1991. 378-388

7. Glujovsky D., Blake D., Farquhar C., Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2012. CD002118.

8. Kang SM., Lee SW., Jeong HK., Yoon SH., Lim JH., Lee SG. Comparison of elective single cleavage-embryo transfer to elective single blastocyst-embryo transfer in human IVF-ET. The Korean Society for Reproductive Medicine. 2011. 38(1):53-60.

9. Landuyt VL., De Vos A., Joris H., Verheyen G., Devroey P., Van Steirteghem A. Blastocyst formation in in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection cycles: influence of the fertilization procedure. Fertility and Sterility. 2005. 83(5):1397-403.

10. Langley M., Doody K., Doody K. Blastocyst formation: 16 year review of IVF and ICSI cycles. Fertility and Sterility. 2014. 102(3):625.

11. Magli MC., Jones GM., Gras L., Gianaroli L., Korman I., Trounson AO. Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts in vitro. Human Reproduction. 2000. 15:1781-6.

12. Nicolas H. Zech, Bernard L. Francoise P., Sabin V., Herbert Z., Pierre V. Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. Fertility and Sterility. 2007. 88(1): 244-246.

13. Sill E.S., Palermo G.D. Human blastocyst culture in IVF: current laboratory applications in reproductive medicine practice. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2010. 51(3):441-445.

14. Tanaka M., Suzuki H., Sakakibara K., Tanigiwa S. Good-quality blastocyst formation rate expected from embryo on the day 3. Fertility and Sterility. 2013. 100(3):373.

15. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2013. 99(3): 667-672.

16. Záková J., Ventruba P., Crha .I., Petrenko M., Stastná J. Does transfer of embryos at the blastocyst stage increase the risk of multiple pregnancy? Scripta Medica (Brno). 2000. 73(3): 195-200.

Viên phức hợp trị thiếu máu
HemoQ mom
Sắt phức hợp, acid folic & vitamin B12



Sắt Phức Hợp

Sắt Không Ion ⁽¹⁾

Sắt An Toàn ⁽²⁾



- KHÁC VỚI CÁC DẠNG SẮT ION THÔNG THƯỜNG, CẤU TẠO ĐẶC BIỆT KHÔNG ION CỦA SẮT PHỨC HỢP MANG LẠI NHIỀU ƯU ĐIỂM VƯỢT TRỘI (1):
- ✓ KHÔNG GIẢI PHÓNG SẮT ION TRONG ĐƯỜNG TIÊU HÓA NÊN HẠN CHẾ TỐI ĐA CÁC TÁC DỤNG PHỤ: BUỒN NÔN, TÁO BÓN, ĐAU BỤNG,... (2),(3)
 - ✓ CẤU TRÚC TƯƠNG TỰ FERRITIN -> SINH KHẢ DỤNG CAO (4)
 - ✓ HẤP THU KHÔNG BỊ ẢNH HƯỞNG BỞI CÁC ANTACID VÀ THỨC ĂN (5),(6)

THÔNG TIN SẢN PHẨM

- 1 Elizabeth Glassman. ANNA journal, june 1992; 19(3): 277-278
- 2 K. Erichsen et al. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 831-838.
- 3 Emma M.Coe et al. Journal of Inorganic Biochemistry 1995; 57: 287-292.
- 4 Emma M. Coe et al. Journal of Inorganic Biochemistry June 1995; Volume 58 (4): 269-278.
- 5 Geisser P. Arzneimittelforschung. 1990 Jul;40(7):754-60.
- 6 Johnson CA et al. Adv Perit Dial. 1992;8:444-7.

Thành phần: Mỗi viên nang HemoQ Mom chứa: Polysaccharide Iron complex 326.1mg (Tương đương Fe 150mg), Cyanocobalamin 0.1%.....25mg (Tương đương Cyanocobalamin 25 g), Acid folic 1mg. **Chỉ định:** Ngăn ngừa và điều trị thiếu máu do thiếu sắt ở nữ tuổi dậy thì, sinh sản, thai phụ và bà mẹ sau khi sinh, người thiếu dinh dưỡng, sau mổ, giai đoạn hồi phục sau bệnh nặng. Phòng ngừa dị tật ống thần kinh ở thai nhi. **Liều lượng & cách dùng:** Người lớn: 1 viên/ lần/ ngày. **Chống chỉ định:** Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc, trẻ em dưới 12 tháng tuổi, bệnh nhân mắc chứng nhiễm sắc tố sắt, bệnh nhân thiếu máu không do thiếu sắt. **Thận trọng:** Bệnh nhân rối loạn tiêu hóa như ung thư dạ dày-tá tràng, viêm ruột kết mạn tính...., bệnh nhân suy giảm chức năng tim mạch, bệnh nhân rối loạn chức năng thận, bệnh nhân giảm protein huyết, bệnh nhân đang dùng thuốc kháng andosteron, triamteren (do có thể xảy ra tình trạng tăng kali huyết). **Tương tác thuốc:** Kháng sinh uống tetracyclin, thuốc kháng acid. **Sử dụng cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú:** Nên dùng viên HemoQ Mom trong thời kỳ mang thai cũng như giai đoạn cho con bú. **Tác dụng không mong muốn:** Có một vài biểu hiện bất thường về tiêu hóa nhưng không đáng kể: ngứa, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, táo bón, phân màu đen. Nếu tác dụng phụ gây khó chịu, có thể ngừng thuốc một thời gian rất ngắn để điều chỉnh rồi dùng tiếp. **Đóng gói:** 10 viên x 3 vỉ/ hộp.

NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG TÌNH DỤC CỦA NAM GIỚI Ở CÁC CẶP VỢ CHỒNG VÔ SINH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

Lê Minh Tâm, Nguyễn Văn Tuấn, Cao Ngọc Thành

Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Sự thay đổi lối sống, sinh hoạt, căng thẳng công việc, điều kiện kinh tế xã hội có thể tác động tới chất lượng cuộc sống tình dục của nam giới. Đặc biệt, với nam giới vô sinh, áp lực từ việc mong có con có thể ảnh hưởng đến khả năng tình dục. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm Đánh giá khả năng tình dục của nam giới ở các cặp vợ chồng vô sinh và tìm hiểu một số yếu tố liên quan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 110 nam giới từ tháng 4/2014 đến tháng 3/2015 tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh Bệnh viện Đại học Y Dược Huế. Các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm xét nghiệm tinh dịch đồ, các xét nghiệm nội tiết và phỏng vấn về hoạt động tình dục.

1. Đặt vấn đề

Theo thống kê trên thế giới, tỷ lệ vô sinh thay đổi từ 8 - 15% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản và nguyên nhân vô sinh do nam giới chiếm 50% trường hợp [3],[12]. Đời sống tình dục có vai trò quan trọng trong hạnh phúc gia đình và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Tổ chức Y tế thế giới và Hội tình dục học thế giới đều khẳng định rằng tình dục là một phần của cuộc sống, nó bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố và là yếu tố không thể tách rời khỏi cuộc sống con người [25]. Sự thay đổi lối sống, sinh hoạt, căng thẳng công việc, điều kiện kinh tế xã hội đã tác động tới chất lượng cuộc sống tình dục của nam giới. Đặc biệt với nam giới vô sinh, ngoài những yếu tố trên thì áp lực từ việc mong có con có thể ảnh hưởng không nhỏ đến khả năng tình dục. Tuy nhiên mối liên quan giữa tình trạng vô sinh và đời sống tình dục chưa được thống nhất [23]. Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về chất lượng tình dục nam giới, nhưng chưa có nghiên cứu nào ở nam giới vô sinh. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá khả năng tình dục của nam giới ở các cặp vợ chồng vô sinh và tìm hiểu một số yếu tố liên quan.

Kết quả: Tỷ lệ bất thường TDD của các cặp vợ chồng vô sinh là 71,8%. Phần lớn nồng độ hormon của các bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường. 93,6% nam giới có điểm xuất tinh từ 0 - 8 tức ít có khả năng bị xuất tinh sớm, 6,4% ở mức 9 - 10 điểm tức có thể bị xuất tinh sớm, và không có nam giới nào có điểm 11 - 20 tức là có xuất tinh sớm. 22,7% nam giới bị rối loạn cương mức độ nhẹ. Không có sự liên quan giữa tuổi, chất lượng tinh trùng với rối loạn cương dương. Có liên quan giữa chỉ số khối cơ thể, thời gian vô sinh và hormon testosterone với khả năng tình dục của nam giới.

Kết luận: Khả năng tình dục của nam giới ở các trường hợp vô sinh có những rối loạn đáng lưu ý và cần được quan tâm, hỗ trợ trong quá trình điều trị vô sinh.

Từ khóa: Khả năng tình dục, nam giới, vô sinh.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Tổng số 110 nam giới ở các cặp vợ chồng vô sinh đến khám và điều trị tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 4/2014 đến tháng 3/2015. Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang. Người chồng được tiến hành khám lâm sàng, làm xét nghiệm TDD và các xét nghiệm nội tiết sinh sản. Bệnh nhân được phỏng vấn theo bộ câu hỏi thang điểm quốc tế về chỉ số cương dương được dịch bởi Nguyễn Phương Hồng [4], thang điểm gồm 15 câu hỏi gồm 5 lĩnh vực trong đời sống tình dục của nam giới: Chức năng cương dương vật (6 câu), độ khoái cảm (2 câu), sự ham muốn (2 câu), thỏa mãn trong giao hợp (3 câu), thỏa mãn toàn diện (2 câu). Mỗi câu có 6 lựa chọn với điểm từ 0 - 5 [4], [5].

Đánh giá như bảng sau:

Bảng 1. Đánh giá rối loạn cương dương [19]

Đánh giá	Nghiêm trọng	Trung bình	Nhẹ - trung bình	Nhẹ	Không
Cương dương	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30
Thỏa mãn	0-3	4-6	7-9	10-12	13-15
Cực khoái	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
Ham muốn	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
Toàn diện	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
Tổng	6-20	21-30		31-59	60-75

Bên cạnh đó còn có bảng câu hỏi đánh giá tình trạng xuất tinh sớm, gồm có 5 câu, mỗi câu có 5 lựa chọn và đánh giá điểm từ 0-5. Nếu 0 - 8 điểm thì ít có khả năng xuất tinh sớm, 9 - 10 có thể có xuất tinh sớm, 11 - 20 điểm là bị xuất tinh sớm [24].

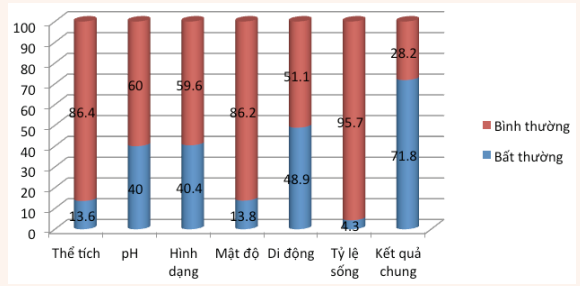
Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm MedCalc V13.0, Exel 2010.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Kết quả xét nghiệm tinh dịch

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm tinh dịch

Chỉ số	Thể tích ml	pH	Hình dạng BT	Mật độ Triêu/ml	Di động tiến tới	Tỷ lệ sống %
Trung bình	2,21 ± 1,09	7,32 ± 0,46	3,30 ± 1,47	39,43 ± 25,54	27,16 ± 12,26	81,21 ± 13,45



Biểu đồ 1. Đánh giá chung các thông số tinh dịch đồ

Bất thường tinh dịch chung là 71,8%, trong đó hay gặp bất thường về di động (48,9%), hình dạng (40,4%) và độ pH (40%).

3.2. Kết quả nội tiết sinh sản

Đa số nam giới có nồng độ hormon trong giới hạn bình thường. Nồng độ FSH và LH trung bình không tuân theo quy luật phân phối chuẩn (p < 0,05), nồng độ testosterone trung bình tuân theo quy luật phân phối chuẩn (p > 0,05). Trung vị, tứ phân vị, giá trị trung bình lần lượt của các hormon là:

+ FSH: 6,85 (4,56 - 16,8) 13,85 ± 14,30
+ LH: 6,70 (4,87 - 8,96) 8,87 ± 6,10
+ Testosterone: 3,89 (2,57 - 5,36) 4,08 ± 1,88

3.3. Đánh giá về rối loạn cương dương

Bảng 3. Đánh giá về rối loạn cương dương

Mức độ	Đánh giá	Cương dương	Thỏa mãn	Cực khoái	Ham muốn	Toàn diện	Tổng
Nhẹ - TB	n	0	10	2	20	29	0
	%	0	9,1	1,8	18,2	26,3	0
Nhẹ	n	4	58	28	78	78	25
	%	3,6	52,7	25,5	70,9	70,9	22,7
Không	n	106	42	82	12	3	85
	%	96,4	38,2	72,7	10,9	2,7	77,3

Phần lớn nam giới không bị rối loạn hoặc chỉ rối loạn mức độ nhẹ các chức năng trên. Không có trường hợp nào bị rối loạn nghiêm trọng hay trung bình.

Phần lớn nam giới có thời gian xuất tinh trong khoảng 2 - 10 phút (92,8%), có 3,6% có thời gian

xuất tinh trong vòng 1 - 2 phút, 3,6% có thời gian xuất tinh trên 10 phút, không có ai xuất tinh trước 1 phút.

Theo thang điểm chẩn đoán xuất tinh sớm quốc tế 93,6% điểm 0 - 8: ít có khả năng bị xuất tinh sớm; 6,4% điểm 9 - 10: có thể bị xuất tinh sớm; không có nam giới nào có điểm 11 - 20 tức là bị xuất tinh sớm.

3.4. Tuổi và chức năng tình dục

Bảng 4. Tuổi và chức năng tình dục

Đánh giá	Tuổi	Cương dương	Thỏa mãn	Cực khoái	Ham muốn	Toàn diện
Nhẹ đến trung bình	< 40	0	7	2	15	22
	≥ 40	0	3	0	5	0
Nhẹ	< 40	3	50	23	69	70
	≥ 40	1	8	5	9	8
Không	< 40	92	38	70	11	3
	≥ 40	14	4	10	1	7
χ²		0,005	2,88	0,83	2,77	4,46
p		0,95	0,24	0,66	0,66	0,21

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa tuổi (< 40 và ≥ 40) ở các khía cạnh chức năng tình dục.

3.5. Thời gian vô sinh và chức năng tình dục

Bảng 5. Thời gian vô sinh và chức năng tình dục

Đánh giá	Thời gian vô sinh	Cương dương	Thỏa mãn	Cực khoái	Ham muốn	Toàn diện
Nhẹ đến trung bình	1 - 5 năm	0	8	1	16	24
	> 5 - 10 năm	0	2	1	3	2
	> 10 năm	0	0	0	1	3
Nhẹ	1 - 5 năm	2(50%)	50	21(75%)	69	70
	> 5 - 10 năm	2(50%)	4	4(14,3%)	6	7
	> 10 năm	0	4	3(10,7%)	3	1
Không	1 - 5 năm	95(89,6%)	39	75(93,7%)	12	3
	> 5 - 10 năm	7(6,6%)	3	4(5%)	0	0
	> 10 năm	4(3,7%)	0	1(1,3%)	0	0
χ²		9,71	5,67	12,9	3,03	5,82
p		0,008	0,23	0,01	0,55	0,44

Không có sự khác biệt giữa thời gian vô sinh với thỏa mãn giao hợp, thỏa mãn toàn diện và ham muốn

Bảng 6. Chỉ số khối cơ thể và chức năng tình dục

	BMI	Cương dương	Thỏa mãn	Cực khoái	Ham muốn	Toàn diện
Nhẹ đến trung bình	Gầy	0	0	0	1	2(15,3%)
	Bình thường	0	9	2	17	2(15,3%)
	Thừa cân	0	1	0	2	3(23,2%)
Nhẹ	Béo phì	0	0	0	0	3(23,2%)
	Gầy	0	4	2	4	4(5,2%)
	Bình thường	4	46	19	62	64(83,1%)
Không	Thừa cân	0	5	5	10	9(11,7%)
	Béo phì	0	3	2	2	0
	Gầy	5	1	3	0	0
Không	Bình thường	86	35	69	11	3(100%)
	Thừa cân	12	6	7	0	0
	Béo phì	3	0	1	1	0
χ²		0,92	5,15	6,05	4,35	15,41
p		0,82	0,53	0,42	0,63	0,04

tình dục. Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời gian vô sinh với chức năng cương dương và cực khoái.

3.6. Chỉ số khối cơ thể và chức năng tình dục

Nhận xét: Sự khác biệt có ý nghĩa giữa chỉ số khối và thỏa mãn toàn diện. Đối với nam giới gây hay thừa cân béo phì tỷ lệ % tăng theo mức tăng dần rối loạn, còn tỷ lệ % nhóm chỉ số khối bình thường giảm theo mức độ tăng rối loạn.

3.7. Tình dịch đồ và chức năng tình dục

Bảng 7. Tình dịch đồ và chức năng tình dục

Đánh giá	Tình dịch đồ	Cương dương	Thỏa mãn	Cực khoái	Ham muốn	Toàn diện
Nhẹ đến trung bình	Bình thường	0	3	0	9	6
	Bất thường	0	4	1	6	13
	Bất thường nặng	0	3	1	5	10
Nhẹ	Bình thường	1	17	10	18	24
	Bất thường	1	27	11	45	41
	Bất thường nặng	2	14	7	15	13
Không	Bình thường	31	11	21	4	1
	Bất thường	56	25	44	5	2
	Bất thường nặng	23	6	15	3	0
χ^2		2,24	2,73	3,45	5,83	8,35
p		0,33	0,60	0,49	0,21	0,21

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa chất lượng tình trùng và các khía cạnh chức năng tình dục.

3.8. Testosterone và chức năng tình dục

Bảng 8. Testosterone và chức năng tình dục

Chức năng	Hormon testosterone	Cương dương	Thỏa mãn	Cực khoái	Ham muốn	Toàn diện
Nhẹ đến trung bình	Thấp		1	0	3 (42,8%)	4
	Bình thường		2	1	2 (28,6%)	7
	Cao		1	0	2 (28,6%)	2
Nhẹ	Thấp	1	7	5	7 (28%)	7
	Bình thường	1	12	5	18 (72%)	14
	Cao	0	1	1	0 (0%)	1
Không	Thấp	10	3	6	1 (25%)	0
	Bình thường	21	8	16	2 (50%)	1
	Cao	3	1	2	1 (25%)	0
χ^2		0,48	2,04	2,25	9,14	1,95
p		0,78	0,73	0,69	0,04	0,75

Nhận xét: Sự khác biệt có ý nghĩa giữa nồng độ testosterone và ham muốn tình dục. Ở nam giới có nồng độ testosterone thấp, tỷ lệ % tăng theo mức độ rối loạn ham muốn: 25% ở nhóm không bị rối loạn, 28% ở nhóm rối loạn nhẹ, 42,8% ở nhóm rối loạn nhẹ - trung bình.

4. Bàn luận

4.3. Đặc điểm đời sống tình dục nam giới

Theo các nhà nghiên cứu nam khoa tại Đức, nam giới độ tuổi 30 - 80 có 19,2% bị rối loạn cương dương. Theo Aisan MALES (asian men's attitudes to life events and sexuality) thì tại châu Á có 6,4% nam giới 25 - 75 tuổi bị rối loạn cương dương [11]. Còn theo Saleh R.A [20], có 11% nam giới của các cặp vợ chồng vô sinh có biểu hiện

của rối loạn cương dương. Như vậy kết quả này cũng phù hợp. Vì đa số nam giới đến khám nằm trong độ tuổi 25 - 40 không bị rối loạn cương dương hay chỉ bị mức độ nhẹ.

Ở nghiên cứu này không có sự khác biệt về tuổi và chất lượng tình dục. Theo Ji K.R [11] tỷ lệ rối loạn cương dương là 2,3%, 4,2%, 13%, 30,1%, 41,1% ở những nam giới có độ tuổi 30, 40, 50, 60, 70. Theo Kwangsung P. [15] nghiên cứu mức độ rối loạn cương dương với nam giới ở độ tuổi 40 có 16,5% rối loạn nhẹ, 17,9% rối loạn mức trung bình, 4,9% rối loạn mức độ nặng trong khi ở 70 tuổi thì tỷ lệ tương ứng là 18%; 34%; 15%. Tức có liên quan tuổi rối loạn cương dương. Theo Smith J. F [23], nghiên cứu ở các cặp vợ chồng vô sinh có độ tuổi trung bình là 36,9 cho rằng tuổi tác không ảnh hưởng đến rối loạn tình dục ở nam giới.

Chúng tôi phân chia thời gian vô sinh thành 1 - 5 năm, 5 - 10 năm và > 10 năm. Qua đó thấy rối loạn chức năng cương và cực khoái tăng theo thời gian vô sinh. Nghiên cứu của Drosdzol [8], cho thấy yếu tố vô sinh nam và thời gian vô sinh trên 3 - 6 năm góp phần gia tăng các mối quan hệ bất ổn cũng như giảm thỏa mãn tình dục của cả phụ nữ và nam giới của các cặp vợ chồng vô sinh. Điều này có thể giải thích, thời gian vô sinh càng dài thì những áp lực, những căng thẳng kéo dài hơn và ảnh hưởng đến đời sống tình dục của nam giới.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng chất lượng tình dục giảm ở bệnh nhân béo phì. Theo Ji K.R [11] tỷ lệ bị rối loạn cương dương ở nam giới béo phì, thừa cân cao hơn 60% so với nam giới có cân nặng bình thường. Theo Corona G. và cộng sự [7] nghiên cứu 417 nam giới thì cho thấy có mối tương quan thuận giữa gia tăng chỉ số khối cơ thể và mức độ nặng của rối loạn cương dương. Thừa cân và béo phì làm gia tăng nguy cơ bệnh tim mạch từ đó liên quan đến rối loạn cương dương.

So sánh về đặc điểm tình dịch đồ

Bảng 9. So sánh về đặc điểm tình dịch đồ

Tác giả	Thế tích	Mật độ	Di động	Hình dạng	Tỷ lệ sống
Chúng tôi (n=110)	221±1,09	39,43±25,54	27,16±12,26	3,30±1,47	81,21±13,45
L.H. Anh, Việt Nam (n=4060) [1]	3,01±1,40	46,19±39	32,85±14,41	1,75±2,1	57,49±17,29
p	<0,05	P>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Iwamoto T., Nhật Bản (n=792) [10]	3,1±1,5	105±83	67±21	9,8±6,1	-
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

Sự khác nhau về chất lượng tình trùng của các nghiên cứu có thể do sự khác biệt quần thể nghiên cứu về địa điểm, thời gian, cũng như yếu tố chủng tộc.

Tỷ lệ bất thường các thông số TĐĐ

Nghiên cứu của chúng tôi, không có liên quan giữa chất lượng tình trùng và gia tăng của rối loạn tình dục. Theo Smirth [23], thì ở những nam giới có bất thường tình dịch, họ ít kiểm soát được cuộc sống của bản thân

Bảng 10. Tỷ lệ bất thường các thông số TĐĐ

Tác giả	Thế tích	Mật độ	Di động	Hình dạng	Tỷ lệ sống	Chung
Chúng tôi	13,6%	13,8%	48,9%	40,4%	4,3%	71,8%
L.H. Anh [1]	-	23,45%	21,7%	44,76%	-	85,44%
Michael LE [18]	10,3%	8,6%	44,4%	3,9%	15,2%	-

hơn, kém hài lòng với đời sống tình dục, cảm giác thất bại trong tình dục cao hơn, ít hoạt động tình dục hơn so với nhóm không có tình dịch đồ bất thường. Trong khi đó Khademi A. [13], lại cho rằng yếu tố vô sinh do nam giới không ảnh hưởng đến đời sống tình dục của nam giới

Đặc điểm nội tiết của đối tượng nghiên cứu

Bảng 11. Đặc điểm nội tiết của đối tượng nghiên cứu

Tác giả	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)
Chúng tôi (n=36)	13,85±14,3	8,87±6,10	4,08±1,88
L. N. Bích (n=62) [2]	10,01±7,61 (p>0,05)	7,57±3,65 (p>0,05)	5,29±3,08 (p<0,05)
Khaled M.(n=229) [14]	13,1±10,9 (p>0,05)	8,4±6,4 (p>0,05)	4,96±2,08 (p<0,05)

Nồng độ FSH, LH trung bình ở nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt so với của 2 tác giả trên, nồng độ testosterone thấp hơn có ý nghĩa so với 2 tác giả trên. Tuy nhiên giá trị trung bình testosterone nằm trong trị số bình thường.

Nồng độ testosterone càng thấp tỷ lệ nam giới có rối loạn về ham muốn theo mức độ tăng dần càng cao. Điều này cũng phù hợp vì testosterone có tác dụng tăng ham muốn tình dục của nam giới. Nghiên cứu của Liao M. [16] cũng cho thấy cả nồng độ testosterone tự do và toàn phần giảm theo mức độ tăng của rối loạn cương dương.

Ở nghiên cứu này, 3,6% có thời gian xuất tinh từ 1 - 2

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Phương Hồng (2012), "Rối loạn cương dương", Bệnh học giới tính nam, NXBY học, Hà Nội, tr.400 - 480.
2. Nguyễn Đình Vinh (2007), "Đánh giá nồng độ Testosterone và hormon hướng sinh dục ở bệnh nhân nam có tình dịch đồ bất thường tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế", Luận văn thạc sĩ Y học trường Đại học Y Dược Huế.
3. Corona G. et al (2014), "Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective" Asian Journal of Andrology 16, pp.581-591.
4. Drosdzol A., Skrzypulec V. (2009), "Evaluation of marital and sexual interactions of Polish infertile couples" Journal of Sexual Medicine:6(12), pp.3335-46.
5. Harrison C., Bayram C., Britt H. (2013), "Premature ejaculation", Australian family physician, Vol.42 no 5, pp.265- 266.
6. Iwamoto T., Nozawa S.Yoshiike M., et (2013), "Semen quality of fertile Japanese men: a cross-sectional population-based study of 792 men", BMJ open 3, pp.1-9.
7. Ji K.R., Kang S.C., Su J.K., Kyung J.O., Sung C.K., Kyung K.S., Hong S.S., Soo W.K (2013), "Korean society for sexual medicine and Andrology (KSSMA) Guideline on erectile dysfunction" World J mens health Vol.31 no.2, pp.83- 102.
8. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G. R., Giwercman A., Kopa Z., Krausz C., Tournaye H. (2012), "Guideline on male infertility", European Association of Urology, pp.1-64.
9. Khademi A., Alleyassin A., Amini M., Ghaemi M. (2007). "Evaluation of sexual dysfunction prevalence ininfertile couples", J Sex Med, 5, pp.1402-1410.
10. Khaled Madbouly, Qais Al-hooti, Abdullah Albkri, Samir Ragheb, Khaled Alghamdi, Abdullah Al-jasser (2012), "Clinical, endocrinological and histopathological patterns of infertility Saudi men subjected to testiscular biopsy", Human Reproduction, Vol. 4 no.3, pp.166 -171.
11. Kwangsung P, Eu C.H., Sun O.K. (2011), "Prevalence and medical management of erectile dysfunction in Asia", Asian Journal of Andrology 13, pp.543-549.
12. Liao M., Huang X., Gao Y., Tan A., Lu Z., et al. (2012), "Testosterone Is Associated with Erectile Dysfunction: A Cross-Sectional Study in Chinese Men. PLoSONE 7(6): e39234
13. MacDonald A.A., Stewart A.W., Farquhar C.M. (2013), "Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormon in New Zealand men", Human Reproduction, Vol.28 no.12, pp.3178 -3187.
14. Michael L.E., Sungduk Kim, Zhen Chen, Rajeshwari S., Enrique F.S., Germain M.B.L., (2014), " The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality" Human Reproduction, Vol.29 no.2, pp.193 -200.
15. Rosen R.C., Reley A., Wagner G., Osteloh I.H., Kirpatrick, Mishra A. (1997), "The international index erectile dysfunction a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction", Urology, 49(6) pp.822-830.
16. Saleh R.A., Ranga G.M., Raina R., Nelson D.R., Agarwal A. (2003), "Sexual dysfunction in men undergoing infertility evaluation: a cohort observational study". Fertil Steril, 79(4), pp.909-12
17. Samantha P., Marc F., Jeffrey G. (2012), "Diagnostic and evaluation of the infertility male: committee opinion", Human Reproduction, Vol. 98 no.2, pp.294-301.
18. Sermondade R., Faure C., Fezeu L., Shayeb A.G., Bonde J.P., Jensen T.K. (2012), "BMI in relation to sperm count: an update systematic review and collaborative meta-analysis", Human Reproduction update, 19, pp.1- 11.
19. Smith J.F., Walsh T.J., Shindel A.W., Turek P.J., Wing H., Pasch L., Katz P.P. (2009), "Sexual, marital, and social impact of a manperceived infertility diagnosis. Journal of Sexual Medicine, 6(9), pp.2505-15.
20. Symonds T., Perelman M.A., Althof S., et (2007), "Development anh validation of the premature ejaculation tool", Eur Urol, 52(2), pp.565-573.
21. Tao P., Coates R., Maycock B. (2011), "The impact of infertility on sexuality: A literature review" AMJ, 4, 11, 620-627.

phút, 92,8% có thời gian xuất tinh 2 - 10 phút, 3,6% nam giới có thời gian xuất tinh trên 10 phút. 93,6% nam giới có điểm số xuất tinh từ 0 - 8 điểm tức ít có khả năng bị xuất tinh sớm. 6,4% nam giới có điểm 9 - 10 tức có thể bị xuất tinh sớm. Không có nam giới nào có điểm 11 - 20 tức bị xuất tinh sớm. Harrison C. [9] nghiên cứu trên 638 nam giới tuổi từ 18 trở lên bằng bộ câu hỏi chẩn đoán xuất tinh sớm nhận thấy 18,1% nam giới cảm thấy mình xuất tinh sớm, 101 nam giới (15,8%) có thời gian xuất tinh trong vòng 2 phút, 84,2% có thời gian xuất tinh hơn 2 phút. Đánh giá theo thang điểm có 3,6% xuất tinh sớm, 8,7% có thể xuất tinh sớm và 87,7% không bị xuất tinh sớm. Như vậy tỷ lệ bị xuất tinh sớm trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn, điều này có thể do mẫu chưa đủ lớn, cách đánh giá dựa vào sự chủ quan của bệnh nhân.

5. Kết luận

Tỷ lệ bất thường tình dịch đồ của các cặp vợ chồng vô sinh là 71,8%. Phần lớn nồng độ hormon của các bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường. 93,6% nam giới có điểm xuất tinh từ 0 - 8 tức ít có khả năng bị xuất tinh sớm, 6,4% ở mức 9 - 10 điểm tức có thể bị xuất tinh sớm, và không có nam giới nào có điểm 11 - 20 tức là có xuất tinh sớm. Có 22,7% nam giới bị rối loạn mức độ nhẹ, còn lại 77,3% không có biểu hiện rối loạn cương dương. Không có sự liên quan giữa tuổi, chất lượng tình trùng với rối loạn cương dương. Có liên quan giữa chỉ số khối cơ thể, thời gian vô sinh và hormon testosterone với đời sống tình dục của nam giới.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Lâm Đức Tâm⁽¹⁾, Nguyễn Vũ Quốc Huy⁽²⁾

(1) Nghiên cứu sinh Đại học Y Dược Huế, (2) Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị của phương pháp tầm soát bệnh lý cổ tử cung như VIA, Pap's, realtime PCR, sinh thiết của phụ nữ trong độ tuổi từ 18-69 tại Thành phố Cần Thơ.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang được thực hiện trên 1.490 phụ nữ có chồng từ 18- 69 tuổi, thành phố Cần Thơ. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được khám phụ khoa, thực hiện VIA, Pap's, xét nghiệm định tính và định type HPV bằng kỹ thuật realtime PCR, thu thập các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu về dân số xã hội học, tiền sử bệnh tật và sản khoa của vợ, tiền sử bệnh tật của chồng, các yếu tố liên quan đến nhiễm HPV. Số liệu thu thập được xử lý thống kê bằng phần mềm Stata 10.0.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là 42,58± 10,24 tuổi, 33,49% độ tuổi 40-49, 27,92% ở tuổi 30- 39. Nghề nghiệp: nội trợ (28,32%), buôn bán (21,95%), làm ruộng (16,24%). Có 91,61% trường hợp đang sống với chồng. Tuổi lập gia đình: Độ tuổi 20- 25 tuổi (46,91%), có 73,22% phụ nữ có CTC bình thường. Kết quả Pap's bất thường chiếm 0,4% (6 trường hợp). VIA dương tính là 8,99%; 6,64% trường hợp realtime PCR dương tính. Pap's có độ nhạy là 33,33%; độ chuyên là 95,12%; Giá trị tiên đoán dương tính là 33,33%; Giá trị tiên đoán âm là 95,12%; PCR DNA có độ nhạy là 20%; độ chuyên là 97,06%; giá trị tiên đoán dương tính là 76,67%; giá trị tiên đoán âm là 80,49%.

Kết luận: VIA, Pap's là phương pháp có thể áp dụng trong tầm soát ung thư cổ tử cung tại Cần Thơ và Việt Nam

Từ khóa: VIA, Pap's, HPV, ung thư cổ tử cung.

1. Đặt vấn đề

Ung thư cổ tử cung (CTC) là loại ung thư đứng hàng thứ hai sau ung thư vú trong các loại ung thư thường gặp ở phụ nữ trên thế giới. Đây là bệnh lý có tỷ lệ tử vong cao đặc biệt là ở Việt Nam, nên cần có sự quan tâm của ngành y tế trong công tác chăm sóc sức khỏe sinh sản của phụ nữ, đặc biệt là phụ nữ các nước đang phát triển. Hằng năm, có khoảng 500.000 trường hợp ung thư CTC mới mắc trên toàn thế giới, trong đó 80% trường hợp xuất hiện các nước đang phát triển và có 270.000 bệnh nhân sẽ tử vong. Tại nước ta, ung thư CTC

Abstract

Objective: Determining the value of screening methods for cervical pathologies such as VIA, Pap's, realtime PCR, biopsy of women aged 18-69 in Cantho city.

Research methods: cross-sectional descriptive on 1,490 married women from 18 to 69 years. The participants in the study gynecological examination, VIA, Pap's, testing quantitative and HPV engineered realtime PCR, collected the characteristics of the object of study population sociology, money obstetric and medical history of the wife, the husband's illness history, factors related to HPV infection. The data collected is processed by statistical software Stata 10.0.

Results: average age of 42.58 ± 10.24, in which 40- 49 was 33,49%, 27.92% at age 30 to 39. Occupation: Housewife (28.32%), trade (21.95%), farming (16.24%). 91.61% of cases living with her husband. Married Age: Age 20 to 25 years old (46.91%). 73.22% of the women with normal cervical. Abnormal Pap results accounted for 0.4% (6 cases). VIA positive was 8.99%; 6.64% realtime PCR positive cases. Pap's sensitivity was 33.33%; specificity was 95.12%; Positive predictive value was 33.33%; Negative predictive value was 95.12%; DNA PCR has a sensitivity of 20%; specificity was 97.06%; positive predictive value was 76.67%; negative predictive value was 80.49%.

Conclusion: VIA, Pap's the method can be applied in screening for cervical cancer in Can Tho Vietnam

Keywords: VIA, Pap's, HPV, cervical cancer

chiếm tỉ lệ cao trong các loại ung thư sinh dục thường gặp nhất [1]. Xuất độ ung thư cổ tử cung ở phụ nữ TP HCM là 28,6%, ở Hà Nội là 7,7 % xếp vị trí thứ ba[3]. Tuy nhiên, đây là bệnh có thể phòng ngừa nếu được tầm soát phát hiện sớm và điều trị kịp thời, vì tiến triển tự nhiên của ung thư biểu mô CTC là tổn thương tiền xâm lấn, sau nhiều năm có sự tồn tại của các yếu tố nguy cơ trong đó nhiễm HPV giữ vai trò chính.

Nhiều quốc gia sử dụng phết mỏng tế bào âm đạo CTC sàng lọc trong tầm soát ung thư CTC. Hiệu quả của phết mỏng tế bào cổ tử cung (Pap's) trong tầm soát được

bệnh lý ung thư cổ tử cung xâm lấn ở các nước phát triển giảm tần suất ung thư đến 75%. Do đó, Pap's giúp phát hiện sớm ung thư CTC nên góp phần chữa khỏi bệnh lý này cho những phụ nữ có nguy cơ và góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư CTC. Tại Việt Nam, phương pháp này được sử dụng trong nhiều năm qua và mang lại hiệu quả nhất định[3]. Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới ủng hộ chương trình nghiên cứu tìm xét nghiệm đơn giản, ít tốn kém, có giá trị cao trong tầm soát giúp phát hiện tình trạng nhiễm HPV và các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung. Qua đó, thử nghiệm quan sát CTC sau khi bôi acid acetic (VIA: Visual Inspection with Acetic acid). Cơ sở khoa học của VIA là acid acetic làm tan chất nhầy, làm đông đặc proteine trong tế bào. Những tế bào có tiềm năng ác tính hoặc những tế bào bị biến đổi dưới ảnh hưởng của HPV sẽ có tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất tăng, nhân đông dày đặc, nhiễm sắc thể bất thường, lượng protein trong tế bào tăng nhiều vì vậy dưới tác dụng của acid acetic tế bào sẽ bị trắng đục do protein đông đặc lại. Thử nghiệm VIA được coi là dương tính khi thấy có vùng trắng mờ đục sau khi bôi acid acetic và phương pháp này được dùng ở các nước Ấn Độ, Thái Lan, Kenya, Zimbabwe, Nam Phi... VIA đạt được các tiêu chuẩn cần thiết cho một xét nghiệm sàng lọc trong cộng đồng là: hiệu quả, an toàn, dễ huấn luyện, có khả năng bao phủ rộng, và dễ thực hiện, chi phí thích hợp, phương pháp đơn giản, thực hiện nhanh chóng, không cần cơ sở trang thiết bị tốn kém, và lại có kết quả ngay. Tại Việt Nam, các nghiên cứu của Trần Thị Lợi[5],[6], Nguyễn Vũ Quốc Huy[4], Lê Minh Toàn[9] và các tác giả khác cho rằng VIA xứng đáng là một xét nghiệm sàng lọc ung thư cổ tử cung bổ sung cho Pap's và đã được áp dụng tại nhiều nước trên thế giới[13],[14]... và cụ thể hóa, Bộ Y tế ban hành hướng dẫn chương trình tầm soát bệnh lý CTC đã bổ sung thêm VIA. Tuy nhiên, tại Cần Thơ có rất ít nghiên cứu về Pap's, VIA, HPV DNA, nên chúng tôi tiến hành khảo sát giá trị của các phương pháp tầm soát CTC trong tầm soát ung thư CTC tại Thành phố Cần Thơ nhằm tăng thêm tính ứng dụng của các phương pháp này trong sàng lọc ung thư CTC.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là tất cả những phụ nữ tuổi từ 18 đến 69 đã có quan hệ tình dục, có hộ khẩu thường trú tại các phường- xã thuộc thuộc quận Ninh Kiều, Thành phố Cần Thơ từ 1 năm trở lên và đồng ý tham gia nghiên cứu trong từ tháng 03/2012 đến tháng 3/2013. Loại trừ các trường hợp chống chỉ định làm phết mỏng; soi CTC hoặc sinh thiết CTC như có thực rửa âm đạo, đặt thuốc, giao hợp trong vòng 24 giờ;

đang hành kinh; viêm nhiễm âm đạo, viêm CTC nặng; trường hợp điều trị tổn thương CTC nhưng không theo dõi. Bệnh nhân đã cắt tử cung toàn phần và phần phụ, có chỉ định cắt tử cung, cắt cụt cổ tử cung. Phụ nữ đang có bệnh cấp hoặc mạn tính.Đang mang bệnh lý tâm thần hoặc giao tiếp không bình thường.

Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang có phân tích trên 1490 phụ nữ được chọn theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn ở 20 xã phường thuộc các Quận- Huyện trong Thành phố Cần Thơ. Phương pháp tiến hành: Chúng tôi tiến hành phỏng vấn các đối tượng được chọn, khám phụ khoa và thực hiện các phương pháp tầm soát bệnh lý CTC như VIA, Pap's, realtime PCR HPV, soi CTC và sinh thiết. Kết quả VIA được chúng tôi đọc tại nơi thu thập số liệu bằng cách bôi acide acetic 3% vào CTC và quan sát kết quả dưới đèn gù sau 1 phút, ghi nhận dương tính khi niêm mạc có bắt màu trắng. Kết quả của Pap's, sinh thiết được đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh; kết quả realtime PCR tại thực hiện tại Phòng Sinh học phân tử của Bộ môn Sinh lý bệnh- Miễn dịch, trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Số liệu được nhập và xử lý bằng Stata 10.0.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về nhóm tuổi, nơi cư trú và nghề nghiệp của phụ nữ		
Đặc điểm	Tần số (n= 1490)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
18- 29 tuổi	183	12,28
30- 39 tuổi.	416	27,92
40- 49 tuổi.	499	33,49
50- 60 tuổi	322	21,61
≥ 60 tuổi	70	4,70
Tuổi trung bình: 42,28 ± 10,32 (nhỏ nhất 18 tuổi và cao nhất 67 tuổi)		
Nơi cư trú		
Nông thôn	704	47,25
Thành thị	786	52,75
Nghề nghiệp		
Nội trợ	422	28,32
Buôn bán	327	21,95
Nghề tự do (làm thuê, mướn...)	265	17,79
Nông dân	242	16,24
Cán bộ viên chức	183	12,28
Công nhân	51	3,42
Kinh tế gia đình	1478	
≤ 500 ngàn/ tháng	124	8,39
Từ 0,5- 1 triệu/ tháng	314	21,24
Từ 1- 3 triệu/ tháng	770	52,10
Trên 3 triệu/ tháng	270	18,27
Thu nhập trung bình là 2391,28± 1901,7 (thấp nhất là 125.000 đồng và cao nhất là 15 triệu đồng/ tháng)		

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 42,28 ± 10,32; trong đó, nhỏ nhất 18 và lớn nhất 67 tuổi. Lứa tuổi từ 40- 49 có tỷ lệ cao nhất (33,49%); kế đó là 30- 39

(27,92%), 50- 60 chiếm 21,61%. Phụ nữ ở thành thị chiếm 52,75%, ở nông thôn chiếm 47,25%. Với nghề chính là nội trợ (28,32%). Thu nhập từ 1 triệu đến 3 triệu là 51,75% trường hợp.

3.2. Chẩn đoán lâm sàng

Bảng 2. Tỷ lệ phụ nữ có CTC bất thường qua thăm khám lâm sàng		
Khám lâm sàng (n=1490)	Tần số (n=1490)	Tỷ lệ (%)
Bình thường	1091	73,22
Lộ tuyến CTC	334	22,42
Polype CTC	26	1,74
Viêm âm đạo	18	1,21
Viêm CTC trong	15	1,01
Nghi ngờ ung thư	6	0,4

Nhận xét: Qua thăm khám, 73,29% phụ nữ có CTC bình thường; lộ tuyến là 22,42%; 1,74% bị polype CTC, 1,21% viêm âm đạo, viêm CTC trong là 0,94% và có 6 phụ nữ nghi ngờ ung thư (0,4%).

3.3. Kết quả cận lâm sàng

3.3.1. Kết quả phết tế bào âm đạo- cổ tử cung (Pap's smear)

Bảng 3. Kết quả Pap's smear ở phụ nữ TPCT nghiên cứu		
Kết quả Pap's	Tần số (n=1490)	Tỷ lệ (%)
Tế bào bình thường	1484	99,6
Tế bào bất thường	6	0,4
Kết quả Pap's theo hệ thống Bethesda		
Tế bào bình thường	958	64,30
Tế bào biến đổi viêm lành tính	526	35,30
ASCUS	3	0,20
LSIL	2	0,13
HSIL	1	0,07

Nhận xét: 6 phụ nữ có tế bào CTC bất thường qua kết quả Pap's (0,47%), trong đó, 3 phụ nữ có tế bào biến đổi không điển hình (ASCUS) chiếm 0,2%;

3.3.2. Kết quả của quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acide acetic

Bảng 4. Kết quả thử nghiệm VIA		
Kết quả VIA	Tần số (n=1490)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	1356	91,01
Dương tính	134	8,99

Nhận xét: 8,99% phụ nữ bị dương tính với VIA, có 1 trường hợp nghi ngờ ung thư

3.3.3. Kết quả của huyết đại chuỗi gen Human Papiloma virus (PCR HPV)

Bảng 5. Kết quả của PCR HPV		
Kết quả PCR	Tần số (n=1490)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	1391	93,36
Dương tính	99	6,64

Nhận xét: Có 99 phụ nữ dương tính với PCR HPV, chiếm 6,64%

3.3.4. Kết quả sinh thiết cổ tử cung

Nhận xét: Có 3 trường hợp sinh thiết CTC là

Bảng 6. Sinh thiết cổ tử cung		
Sinh thiết CTC	Tần số (n=44)	Tỷ lệ (%)
Condyloma	3	6,82
Tổn thương viêm CTC	41	93,18

condyloma (6,82%), còn lại là 93,18% trường hợp có tổn thương viêm CTC.

3.4. Giá trị của các phương pháp tầm soát so với sinh thiết

Giá trị của các phương pháp tầm soát CTC được ghi nhận qua việc tính độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm với kết quả của sinh thiết CTC

3.4.1. Giá trị của Pap's so với sinh thiết

Bảng 7. Giá trị của Pap's so với sinh thiết			
Sinh thiết \ Pap's	Dương tính	Âm tính	Tổng
Dương tính	1	2	3
Âm tính	2	39	41
	3	41	44

Độ nhạy: 1/3 là 33,33%; Độ chuyên: 39/41 là 95,12%;

Giá trị tiên đoán dương tính: 1/3 là 33,33%; Giá

trị tiên đoán âm: 39/41 là 95,12%

3.4.2. Giá trị của PCR DNA so với sinh thiết

Bảng 8. Giá trị của PCR DNA so với sinh thiết			
PCR DNA \ Sinh thiết	Dương tính	Âm tính	Tổng
Dương tính	2	1	3
Âm tính	8	33	41
	10	34	44

Độ nhạy: 20%; Độ chuyên: 97,06%

Giá trị tiên đoán dương tính: 766,67%; Giá trị tiên đoán âm: 80,49 %

4. Bàn luận

Qua khảo sát 1490 phụ nữ, độ tuổi trung bình là 42,28 ± 10,32; trong đó, nhỏ nhất 18 và lớn nhất 67 tuổi. Lứa tuổi từ 40- 49 có tỷ lệ cao nhất (33,49%); kế đó là 30- 39 (27,92%), 50- 60 chiếm 21,61%. Qua đó, độ tuổi tầm soát ung thư CTC là trung niên, rất thấp hơn so với tuổi thọ của phụ nữ hiện nay nên khi họ tầm soát mà không có vấn đề bất thường có thể giúp họ an tâm về bệnh tật, còn nếu phát hiện bất thường sẽ được tư vấn và điều trị để giảm bệnh lý ung thư CTC trong cộng đồng. Tham khảo nghiên cứu khác về có kết quả tương tự. Do đó, sàng lọc về ung thư CTC và điều trị sớm là yếu tố quan trọng của chương trình tầm soát ung thư tại Việt Nam và trên thế giới. Nơi cư trú vùng nông thôn và thành thị tương đương nhau nên phản ảnh phương pháp dân số cộng đồn phù hợp với yêu cầu của đề tài cũng như chúng tôi có thể chăm sóc sức khỏe cho phụ nữ, giúp họ có thể chẩn đoán sớm bệnh lý để điều trị. Về nghề nghiệp chủ yếu

là nội trợ, buôn bán nhỏ, điều này phù hợp với điều kiện sống của phụ nữ ở nông thôn. Do đó, đa phần phụ nữ có trình độ học vấn là tiểu học và trung học cơ sở vì họ không có điều kiện học ở cấp bậc cao hơn. Kết quả này phù hợp với đặc điểm về kinh tế, văn hóa, xã hội của nước ta, là nước đang phát triển với nghề nghiệp chính là nghề nông. Việc chăm sóc sức khỏe sinh sản chưa tốt do điều kiện về kinh tế, vệ sinh, chế độ dinh dưỡng, kiến thức chăm sóc sức khỏe chưa đầy đủ, hệ thống quản lý y tế chưa thể quản lý hết các chương trình sức khỏe của người dân. Do đó, việc phát hiện sớm tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC còn nhiều bất cập, khó khăn và thường chậm trễ nên vấn đề điều trị và tiên lượng sống người bệnh không được tốt. Về tuổi lập gia đình tập trung dưới 25 tuổi, chiếm 68,45%, độ tuổi giao hợp lần đầu nằm trong độ tuổi sinh hoạt tình dục là 23,02± 4,31 tuổi, nhưng vẫn có trường hợp giao hợp trước 18 tuổi. Đây là lứa tuổi có hoạt động sinh dục cao nhất. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Trần Thị Lôi[6], Lê Minh Toàn[9], Nguyễn Vũ Quốc Huy[4], Lê Quang Vinh[12],... Kết quả có 91,61% phụ nữ sống chung với chồng.

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong tầm soát tổn thương cổ tử cung

Nghiên cứu 1490 trường hợp đến khám phụ khoa, khám lâm sàng và cận lâm sàng của phụ nữ đến khám, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ viêm âm đạo là 1,21%, có 1,01% trường hợp viêm CTC trong, nghi ngờ ung thư là 6 trường hợp chiếm 0,4%. Phần lớn các phụ nữ có tình trạng CTC bình thường. Đây là kết quả khả quan cho sự tầm soát bệnh lý CTC tại địa phương. Theo ghi nhận của chúng tôi các phụ nữ hằng năm đều có định kỳ tại địa phương nhằm phát hiện những trường hợp bất thường để điều trị, đặc biệt là bệnh lý ung thư CTC. Do đó, chúng tôi khám thực thể cho khách hàng phần lớn là các trường hợp có CTC trơn láng, rất ít những trường hợp CTC bất thường. Như vậy, chúng tôi cho rằng chương trình tầm soát bệnh lý ung thư CTC mang lại hiệu quả nhất định. Tham khảo các nghiên cứu cộng đồng của các tác giả như Nguyễn Vũ Quốc Huy[4], Trần Thị Lôi[5], Hồ Thị Phương Thảo[8], Lê Minh Toàn[9], Lê Quang Vinh[11]... đều có kết quả tương tự với nghiên cứu này.

Đánh giá các phương pháp tầm soát bệnh lý CTC trong nghiên cứu bằng Pap's, VIA, PCR DNA, chúng tôi thấy kết quả của PAP's dương tính là 6 trường hợp chiếm 0,4%, trong đó, có 3 trường hợp là ASCH (0,2%), LSIL là 2 phụ nữ (0,13%), 1 trường hợp HSIL chiếm 0,07%. Đối với các trường hợp LSIL, HSIL và

ASCH được chúng tôi tiếp tục theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Cần Thơ. Kết quả của nghiên cứu này tương tự với các nghiên cứu khác khi đánh giá về Pap's trong tầm soát ung thư CTC như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quốc Huy[4], Trần Thị Lôi[5], Hồ Thị Phương Thảo[8], Lê Minh Toàn[9], Lê Quang Vinh[11]

Đối với quan sát CTC bằng mắt thường sau bôi acide acetic (VIA) là phương pháp mới được Bộ Y tế cho phép thực hiện vào năm 2011. Phương pháp VIA có ưu điểm là đơn giản, dễ thực hiện, có thể dùng nhiều lần và chi phí không cao nên áp dụng đã mang lại những hiệu quả nhất định trong tầm soát bệnh lý ung thư CTC. Chúng tôi đánh giá phương pháp VIA này nhằm xác định được giá trị chẩn đoán bệnh của phương pháp. Qua khảo sát chúng tôi có 90,93% trường hợp VIA trong giới hạn bình thường, có 8,99% trường hợp VIA dương tính hoặc dương tính nghi ngờ ung thư. Như vậy, chúng tôi nhận thấy VIA dương tính (134 phụ nữ) nhiều hơn so với Pap's dương tính được hiện hiện trong nghiên cứu này (có 7 trường hợp). Từ đó, giúp chúng tôi có những hướng khám và chẩn đoán bệnh tốt hơn so với Pap's để có thể phát hiện sớm những trường hợp bất thường tại CTC mà có hướng điều trị thích hợp. Theo nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quốc Huy[4] nghiên cứu mô tả cắt ngang 1125 phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Trung ương Huế: tỷ lệ VIA dương tính là 13,8%; VIA (+) và nghi ngờ ung thư là 4%. Trong nhóm VIA (+): trắng với acid acetic 72%; u nhú+ hình ảnh trắng với acetic; 2,5% mảng trắng, 22,5% nghi ngờ ung thư xâm lấn. Nghiên cứu của Huỳnh Bá Tân khảo sát 6165 phụ nữ 35- 50 tuổi được khám VIA, sau khi có VIA dương tính, được thực hiện phết tế bào CTC, soi CTC và giải phẫu bệnh để đối chiếu từ năm 2010- 2011: tỷ lệ VIA (+) là 1,5% (khoảng tin cậy 1,2- 1,8). Kết quả của Trần Hoàng Nguyệt Minh ghi nhận VIA dương tính là 13,2% và có 1,6% VIA dương tính, nghi ngờ ung thư. Trong đó, VIA (+) ở nông thôn là 44%; thành thị là 7,3%; 8% miền núi.

Kết quả của PCR- DNA: Đây là phương pháp mới nhằm phát hiện virus HPV gây tổn thương và ung thư CTC. Hiện nay, theo nhiều nghiên cứu ghi nhận HPV là nguyên nhân gây ung thư CTC với type thường gặp là HPV 16, 18, chiếm tỷ lệ hơn 70% trường hợp ung thư CTC trên toàn cầu. Việc tầm soát HPV được CDC đưa vào phương pháp tầm soát bệnh lý CTC nhưng việc phát hiện HPV qua PCR có chi phí tương đối cao, trang thiết bị đắt tiền, vận hành phức tạp nên chưa triển khai nhiều[2],[3],[8],[10]. Hiện tại Cần Thơ khi

lấy bệnh phẩm đều gửi lên Thành phố Hồ Chí Minh thực hiện quy trình xác định dương tính và định danh type HPV với phương pháp thực hiện phần lớn là QT PCR nên việc gây sự lo lắng cho bệnh nhân, có khi kết quả chưa được tốt. Hiện nay, Bộ môn Sinh lý bệnh Miễn dịch của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ thực hiện định HPV bằng phương pháp realtime PCR với độ nhạy và độ đặc hiệu cao so với QT PCR nên chúng tôi tiến hành xác định trường hợp nào dương tính và có thể định type ở các trường hợp dương tính này. Qua nghiên cứu 1490 phụ nữ được định tính với HPV, chúng tôi ghi nhận có 6,64% trường hợp dương tính HPV. Với kết quả này, tỷ lệ nhiễm HPV của Thành phố Cần Thơ tương đối thấp hơn Thành phố Hồ Chí Minh như nghiên cứu của Vũ Thị Nhung là 12%[7], kết quả của Trần Thị Lợi[4] là 10,85%. Có sự khác nhau này có thể do đối tượng nghiên cứu tại 2 địa điểm khác nhau, Thành phố Hồ Chí Minh có đời sống phức tạp hơn, dân cư đông đúc cũng như đời sống tình dục đa dạng hơn. Tham khảo nghiên cứu khác của Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trần Hoàng Việt Minh, Lê Trung Thọ ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV ở nghiên cứu này cao hơn, có lẽ do các địa bàn có khác nhau về dịch tễ học và điều kiện kinh tế xã hội cũng như chương trình tầm soát bệnh lý CTC tại các địa bàn có khác nhau.

Giá trị của phương pháp tầm soát cổ tử cung

Kết quả của chúng nhận thấy rằng có nhiều trường hợp có VIA dương tính, nhưng khi bấm sinh thiết CTC, chúng tôi có 44 trường hợp đồng ý khám và điều trị nên kết quả bấm sinh thiết CTC nhưng không trường hợp nào có kết quả sinh thiết bất thường nên chúng tôi không tính độ nhạy, độ chuyên của phương pháp. Điều này là do những trường hợp chúng tôi không lấy đủ 1490 phụ nữ để ghi nhận độ nhạy và độ chuyên. Tuy nhiên, theo nhiều nghiên cứu cho thấy VIA là phương pháp có thể áp dụng và đánh giá tổn thương CTC trên lâm sàng, là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện và cho kết quả nhanh hơn nên giúp có hướng tìm hiểu thêm về bệnh lý CTC[4], [5], [9]. Khi đánh giá về giá trị của Pap's có độ nhạy là 33,33%; độ chuyên là 95,12% và giá trị tiên đoán dương tính là 33,33%; âm tính là 95,12%. Qua đó, chúng tôi nhận thấy Pap's là phương pháp vẫn còn giá trị trong tầm soát bệnh lý CTC với giá trị chẩn đoán âm tính cao, 95,12%. Kết quả này cũng phù hợp với những nghiên cứu khác. Tuy nhiên, sự đồng nhất về phương diện cận lâm sàng được nhiều tác giả cho rằng cần phối hợp các phương pháp này để nhằm tăng độ nhạy của VIA và Pap's lên cao hơn nhằm phát hiện bệnh được nhiều hơn và tránh bỏ sót

bệnh[4],[5]. Đối với phương pháp PCR DNA cho thấy độ nhạy của realtime ở nghiên cứu là 20%, độ chuyên là 97,06%, 76,67% là giá trị tiên đoán dương tính và chẩn đoán âm tính là 80,49% ở các trường hợp sinh thiết trả lời bất thường là condyloma, tổn thương CTC, đây là dạng tổn thương của HPV trên vi thể. Qua kết quả đó, chúng tôi nhận thấy có thể sự phối hợp các phương pháp đối với các trường hợp tổn thương CTC là vấn đề cần thiết và nâng cao hơn nữa được các phát hiện tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC nhằm làm giảm được bệnh lý này trong cộng đồng. Kết quả nghiên cứu tương tự với kết quả của Nguyễn Vũ Quốc Huy thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Huế [4].vNghiên cứu của Trần Thị Lợi trên 1550 phụ nữ trong độ tuổi từ 18- 69 tuổi tại Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận VIA có độ nhạy là 58,3%, độ đặc hiệu là 81,8%; giá trị tiên đoán dương là 4,79% và tiên đoán âm là 81,8% ở phụ nữ có giải phẫu bệnh bất thường là CIN I. Các nghiên cứu ghi nhận Pap's, VIA cho rằng đây là phương pháp này rẻ tiền, kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện, có độ nhạy cao nhưng có độ đặc hiệu không cao. Tuy nhiên, hiệu quả thử nghiệm gia tăng theo kinh nghiệm của người đọc kết quả cao; nên làm giảm tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả. Một thuận lợi khác của Pap's, VIA là có thể được thực hiện nhiều nơi nên giảm được các trường hợp đến tuyến trên điều trị. Do đó, các tác giả cho rằng đây là phương pháp tầm soát đơn giản, rẻ tiền, dễ thực hiện, có tính sàng lọc tốt nên để nghị ứng dụng trong tầm soát bệnh lý CTC, đặc biệt là tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC. Thực hiện chương trình tầm soát ung thư CTC trong cộng đồng, chúng ta cần có xét nghiệm có độ nhạy cao, vì vậy hầu hết các tác giả cho rằng nên có sự kết hợp VIA với PAP là một chọn lựa hợp lý, phù hợp với đặc thù của tình hình y tế nước ta. Đặc điểm của Việt Nam tuy là một quốc gia đang phát triển, thu nhập đầu người chưa cao nhưng có được một mạng lưới y tế khá tốt từ trung ương đến địa phương xuống đến tận các phường xã. Còn đối với phương pháp cao hơn, PCR DNA, soi CTC hoặc sinh thiết nên thực hiện ở các đơn vị y tế tuyến cao hơn.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 1490 phụ nữ Cần Thơ ở độ tuổi từ 18- 69 tuổi, chúng tôi có kết luận sau các phương pháp tầm soát bệnh lý CTC như VIA, Pap's cần được thực hiện thường quy ở tuyến y tế cơ sở. Đối với trường hợp bất thường cần chuyển lên tuyến cao hơn để được chẩn đoán và điều trị nhằm giảm các chi phí khám và điều trị cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Bá Đức (2007), "Tổng quan về ung thư cổ tử cung", Tạp chí Y học, Tập 330, tr. 98- 104.
2. Lê Thị Kiều Dung, Trần Thị Lợi, (2006), "Mối liên quan giữa nhiễm các loại HPV với tân sinh trong biểu mô cổ tử cung", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ngoại Sản, tập 9, phụ bản số 1, tr. 130- 134.
3. Nguyễn Vũ Quốc Huy (2006), "Tiếp cận phòng chống ung thư cổ tử cung theo hướng cộng đồng", Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế, số 550, tr. 33- 43.
4. Nguyễn Vũ Quốc Huy và cộng sự (2012), "Phát hiện thương tổn tiền ung thư và ung thư cổ tử cung bằng phương pháp quan sát cổ tử cung sau bôi axit axetic", Tạp chí Phụ Sản, tập 7, số 2, tr. 58- 65.
5. Trần Thị Lợi (2010), Khảo sát giá trị của xét nghiệm PAP và VIA trong tầm soát nhiễm HPV và tổn thương tiền ung thư cổ tử cung, Đề tài Khoa học và công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
6. Trần Thị Lợi, Lê Thị Kiều Dung, Trần Lệ Thủy, Hồ Văn Phúc, (2009), "Giá trị của quan sát cổ tử cung sau bôi acid acetic (VIA) trong tầm soát ung thư cổ tử cung", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 13, số 4, tr. 237- 242.
7. Vũ Thị Nhung, (2007), "Khảo sát tình hình nhiễm các type HPV ở phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh bằng kỹ thuật sinh học phân tử", Tạp chí Phụ Sản, số đặc biệt 3- 4, tr. 130- 135.
8. Hồ Thị Phương Thảo, Lê Minh Toàn, Đinh Thị Phương Minh và cộng sự, (2012). "Tình hình nhiễm HPV ở những phụ

nữ đến khám tại Bệnh viện Trung ương Huế", Tạp chí Phụ Sản, tập 10, số 3, tr. 187- 191.
9. Lê Minh Toàn, Hồ Thị Phương Thảo, Đồng Thị Hồng Trang, Trần Thị Kim Anh, Trần Thị Sơn Bằng, (2010), "Chẩn đoán sớm ung thư cổ tử cung bằng soi cổ tử cung, tế bào âm đạo và sinh thiết trên phụ nữ có test VIA (+) tại Bệnh viện Trung ương Huế", Tạp chí Phụ Sản, tập 8, số 2-3, tr. 129- 134.
10. Lê Quang Vinh (2010), "Phát hiện sớm ung thư cổ tử cung qua sàng lọc tế bào học tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương", Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế, số 745, tr. 38- 40.
11. Lê Quang Vinh, Lê Trung Thọ, (2012), "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm human papillomavirus ở phụ nữ tỉnh Thái Nguyên, Huế và Cần Thơ", Tạp chí Phụ Sản, tập 10, số 2, tr. 130- 136.
12. Lê Quang Vinh, (2012), "Kết quả sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung ở cộng đồng", Tạp chí Phụ Sản, tập 10, số 2, tr. 137- 144
13. Corazon A. Ngelangel, Genara M. Limson, Cynthia Cordero, Agustina D. Abelardo và cộng sự, (2003), "Tầm soát ung thư cổ tử cung so sánh phương pháp quan sát qua nhuộm acid acetic với phương pháp dựa trên chẩn đoán tế bào học", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ung bướu, tập 7, (4), tr. 363- 365.
14. H. Michael Runge, A. Ross (2001), "Cytology, Cytology, colposcopy, Diagnosis and Management of cervical, vaginal and vuvar preinvasive lesions", Module 2, pp. 4- 29.

THAI LẠC CHỖ Ở VẾT MỔ CŨ ĐIỀU TRỊ
TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Trương Quang Vinh, Hoàng Thanh Tuấn
Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

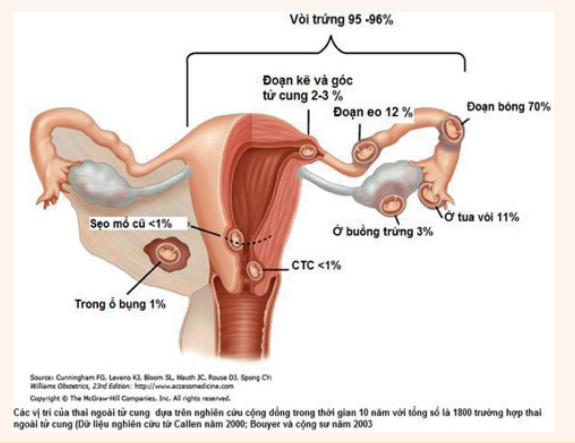
Mang thai ở sẹo mổ cũ(CSP) là một trong những hình thái thai ngoài tử cung hiếm gặp. Với sự gia tăng tỷ lệ mổ lấy thai trên toàn thế giới, ngày càng có nhiều trường hợp được chẩn đoán và báo cáo. Siêu âm màu và dòng chảy Doppler qua đường âm đạo cho một chẩn đoán chính xác cao với rất ít dương tính giả. Sự chậm trễ trong chẩn đoán và / hoặc điều trị có thể dẫn đến vỡ tử cung, xuất huyết nặng, cắt bỏ tử cung và bệnh tật mẹ nghiêm trọng. Chẩn đoán sớm có thể cung cấp các lựa chọn điều trị để tránh vỡ tử cung, xuất huyết, do đó giữ được tử cung và khả năng sinh sản trong tương lai. Kế hoạch quản lý nên được thiết kế theo từng trường hợp, chấm dứt thai kỳ là điều trị được lựa chọn trong ba tháng đầu, ngay sau khi chẩn đoán. Điều trị chờ đợi có tiên lượng kém vì nguy cơ vỡ. Chảy máu nghiêm trọng sau một thủ thuật nạo phá thai, giả sẩy thai, hoặc thai lưu trên một phụ nữ có sẹo mổ cũ nên cảnh giác một CSP.

Abstract

Caesarean scar pregnancy (CSP) is one of the rarest forms of ectopic pregnancy. With increasing incidence of caesarean section worldwide, more and more cases are diagnosed and reported. Transvaginal ultrasound and colour flow Doppler provides a high diagnostic accuracy with very few false positives [1][5]. A delay in diagnosis and/or treatment can lead to uterine rupture, major haemorrhage, hysterectomy and serious maternal morbidity. Early diagnosis can offer treatment options of avoiding uterine rupture and haemorrhage, thus preserving the uterus and future fertility. Management plan should be individually tailored, termination of pregnancy is the treatment of choice in the first trimester soon after the diagnosis. Expectant treatment has a poor prognosis because of risk of rupture. Serious bleeding after an otherwise uncomplicated dilatation and evacuation procedure for a missed or therapeutic, pseudo abortion in a woman with a previous CS should raise alarm for a CSP.

1. Tổng quan

Sự làm tổ của thai trong vết sẹo của lần mổ lấy thai trước là hình thức hiếm gặp của thai lạc chỗ. Diễn tiến tự nhiên của bệnh khó tiên lượng, có thể vỡ vết mổ cũ ở tử cung và chảy máu ngay cả trong quý I nếu thai vẫn tiếp tục phát triển, cần phải cắt bỏ tử cung[6].



Nội mạc tử cung và cơ tử cung có thể bị nứt khi thai làm tổ bất thường. Việc làm tổ của thai trên một vết sẹo mổ lấy thai là khác với một thai trong tử cung bị rau cài răng lược (accreta). Khi có thai trên sẹo mổ lấy thai, túi thai hoàn toàn được bao quanh bởi cơ tử cung và mô xơ của sẹo, và tách ra khỏi buồng tử cung. Cơ chế giải thích là có đường hầm nhỏ trong vết sẹo mổ cũ. Khi thai làm tổ trong vách cơ tử cung có thể qua 1 đường hầm nhỏ có trước do những chấn thương như nạo, mổ lấy thai, bóc u xơ tử cung, tạo hình...

Chúng tôi trình bày 4 trường hợp được chẩn đoán và xử trí bằng cắt tử cung qua đường bụng, nong nạo, tiêm thuốc diệt phôi, điều trị bảo tồn.

2. Báo cáo trường hợp:

Trường hợp 1:

Bệnh nhân Đỗ Thị D. para 2002, 2 lần mổ lấy thai, kinh cuối cùng 1/8/2014. Test HCG dương tính, Sáng 7/10/2014 đau bụng nhiều ra máu âm đạo đỏ tươi +máu cục lượng nhiều, người mệt mỏi vào Bệnh viện Đại học y dược Huế tại cấp cứu đa khoa.

Chẩn đoán sẩy thai bằng huyết, choáng, tiên lượng bệnh nặng.

Xử trí: truyền dịch, oxytocin 5 UI x 02 ống tiêm bắp, alsoben 200ug x 03 viên đặt trực tràng. Giải thích cho gia đình, chuyển phòng mổ hồi sức + nong gấp tổ chức sẩy, túi thai và phần nhau thai nằm ở đoạn eo cổ tử cung, gấp được khoảng 30g tổ chức rau thai còn tươi, nạo lại buồng tử cung. Máu tươi vẫn còn ra từ lỗ trong cổ tử cung thành dòng, nghi thai làm tổ ở vết mổ cũ chảy máu. Tiến hành đặt sonde Foley buồng tử cung, bơm 30ml chèn ép quan sát 20 phút không thấy máu ra thêm. Sau 3 giờ khám lại, Mạch 103 l/ph, Huyết áp 85/50 mmHg. Bụng mềm. Âm đạo đang ra máu tươi và máu cục, ấn tử cung ra nhiều máu cục + sonde Foley. Công thức máu: BC 22,87 HC 2,31 Hb 68 TC 204, rối loạn đông máu nội ngoại sinh. Chẩn đoán: Thai lạc chỗ ở vị trí vết mổ cũ lấy thai/ chảy máu nhiều, choáng. Tiên lượng bệnh nặng, không thể bảo tồn tử cung, giải thích cho sản phụ và gia đình chuyển mổ cấp cứu cắt tử cung toàn phần.

Trường hợp 2:

Bệnh nhân Trương Thị Th. 27 tuổi, para 1001, lần đầu mổ lấy thai, kinh cuối cùng 08/09/2014. Siêu âm thai 8 tuần không thấy tim thai. xét nghiệm β hCG ngày 14/11: 443,6mIU/mL

Chẩn đoán vào viện: thai 8 tuần lưu/ vết mổ cũ.

Xử trí: Tổng thai nội khoa: misoprostol 200 μ g đặt vào túi cùng sau âm đạo 2 liều 8h 8/11 và 9h 15' 9/11. Đến 17h 9/11 Bệnh nhân tỉnh, cảm giác mệt, HA 70/40 mmHg, ra máu âm đạo đỏ tươi lượng vừa. đặt mỏ vịt máu cục và máu tươi âm đạo rất nhiều khoảng 300g, dùng pince gấp máu cục, đo buồng tử cung 9cm. Gấp tổ chức nhau thai + máu cục trong buồng tử cung. Nằm đầu thấp, thở oxy, ủ ấm, truyền dịch tích cực (ringer lactate 1000ml+ glucose 5% 1000ml + 10đv oxytocin). Sau 5 phút bệnh nhân cảm giác khỏe, đau tức bụng dưới. Từ ngày 10/11 đến 24/11 điều trị kháng sinh, co bóp tử cung.

Xét nghiệm mô bệnh học (9/11): Tổ chức nhau thai kèm chảy máu

Siêu âm kiểm tra 15/11: Đoạn eo-ống cổ tử cung có cấu trúc hỗn hợp, gồm phần dịch trống âm ở trung tâm và phần có hồi âm ở ngoại vi tạo thành cấu trúc dạng vòng 33x30mm, chưa thấy rõ tín hiệu mạch



Hình 2

Hình 3

máu trên siêu âm Doppler. Trong lòng ống cổ tử cung xung quanh cấu trúc này có lớp dịch giảm âm bề dày 11mm. Chẩn đoán: theo dõi thai lạc chỗ ở vết mổ cũ, ngừng phát triển, đã nạo.

H.2. Thai ở sẹo mổ cũ, cắt tử cung toàn phần (trường hợp 1)

H.3. Thai ở sẹo mổ cũ, siêu âm qua đường âm đạo (trường hợp 2)

Trường hợp 3.

Nguyễn Thị Thúy H. 34t Xuân Phú TP Huế

Vào viện: 17h45 28.01.2015

Lý do vào viện: Trễ kinh đi siêu âm phát hiện thai lạc chỗ ở vết mổ cũ

Tiền sử sản khoa: 2 lần mổ lấy thai, para 2012.

Siêu âm (28.01.2015): Tại VMC có túi thai 29.21mm. Phôi thai+, CRL: 2,7mm. Tim thai(+), định vị ở VMC. Cơ TC phía trước đoạn dưới 2mm. Kết luận: thai 6 tuần đang phát triển tại VMC.

XN β hCG (26.01.2015): 30.609mIU/mL, 29.01.2015: 41.153mIU/mL

Chẩn đoán vào viện: thai lần 4. Para 2012. 6 tuần định vị VMC.

Xử trí: Tiêm MTX vào túi phôi qua hướng dẫn siêu âm.

Định vị khối thai, chọc kim qua đường bụng vào túi phôi, hút ra 2,9ml dịch ối, bơm lại túi phôi 2,9 ml MTX #50mg, tiêm bắp 50mg MTX. Trong và sau thủ thuật bệnh tỉnh táo, M:82, HA: 110/70mmHg. Kháng sinh Vitabactam 2g trong 6 ngày.

Theo dõi sau thủ thuật:

Siêu âm qua âm đạo (03.02.2015): lòng tử cung có hình ảnh túi thai 23,5mm. Phôi thai(+), Tim thai(âm tính). KL: túi thai 6 tuần ngừng tiến triển

XN β hCG (02.02.2015): 47480mIU/mL.

Trường Hợp 4

PHAN THỊ H Năm sinh: 1984 Địa chỉ: Phú Hải, Phú Vang

Vào viện: 13h30, ngày 04.03.2015

Lý do vào viện: thai 7 tuần ra máu âm đạo

Bệnh sử: para: 1001, tiền sử MLT năm 2012, trễ kinh 3 tuần, ra máu âm đạo, đi khám bệnh phát hiện thai 7 tuần ngừng tiến triển.

Siêu âm đường bụng: (04.03 2015): 1 túi thai 6 tuần trong lòng tử cung, không thấy phôi. Siêu âm TVS: niêm mạc tử cung dày không đồng đều, lòng TC có nhiều dịch tăng âm, VMC thành trước đoạn eo có túi thai 13mm, có túi noãn hoàng, không thấy tim thai. Kết luận thai làm tổ ở VMC

Kết quả xét nghiệm (04.03.2015) β hCG: 15.399 mU/mL, progesterone: 7,5ng/mL.

Chẩn đoán: Thai 6 tuần ngừng tiến triển / VMC

05.03.2015. 20h30 ra máu đỏ tươi và máu cục, cổ TC hờ, có tổ chức như rau nằm ở lỗ ngoài cổ tử cung. Xử trí: Chuyển dịch, oxytocin, gắp rau thai tại cổ TC.

3. Bàn luận:

Thai vết mổ cũ là một trong những hình thái của thai ngoài tử cung. Chẩn đoán dựa vào siêu âm qua đường âm đạo và doppler. Cần lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp để tránh vỡ tử cung, xuất huyết nặng, bảo tồn được tử cung và khả năng sinh sản trong tương lai.

Mục tiêu điều trị là làm thai ngừng phát triển trước khi vỡ, loại bỏ các túi thai.

- Điều trị chờ đợi có tiên lượng kém vì nguy cơ vỡ khối thai, gây vỡ tử cung đòi hỏi phải mổ bụng hở và cắt bỏ tử cung[7].

- Điều trị bảo tồn:

+Dùng MTX đường toàn thân là một điều trị chuẩn cho thai ngoài tử cung [4][10].

+Tiêm thuốc diệt phôi:Có nhiều báo cáo tiêm tại chỗ thành công các loại thuốc MTX, potassium chloride, glucose ưu trương,và trichosanthin kết tinh[2]. Dưới hướng dẫn siêu âm có thể tiêm MTX vào túi thai qua đường bụng hoặc qua âm đạo[8].

+Điều trị nội khoa phối hợp: có nhiều cách như: Tiêm 8mEq/ml KCl sau đó tiêm vào túi phôi 60mg MTX, hoặc tiêm vào túi phôi 3ml glucose 50%, kèm theo uống 5 ngày; mỗi ngày 3 lần mỗi lần 2,5mg MTX...

+Đánh giá sau điều trị: Ravhon và cs. (1997)[1] cho rằng do nhau thai được cấy chủ yếu vào mô xơ, do đó sự hấp thụ của túi thai rất chậm. Cần 9 tuần để hCG huyết thanh âm tính và 3 tháng sau hình ảnh trên siêu âm hoàn toàn biến mất và giải phẫu tử cung mới trở lại bình thường.

Nên tránh mang thai ít nhất là từ 12 - 24 tháng. Khi mang thai lần tiếp theo nên mổ lấy thai chủ động ngay khi phôi của thai nhi trưởng thành

- Nạo buồng tử cung:Túi thai trong CSP không thật sự nằm trong buồng tử cung, và các gai rau nằm trong sẹo mổ đoạn dưới tử cung. Vì vậy, không chỉ không gắp được

gai rau mà còn có khả năng phá vỡ vết sẹo tử cung làm chảy máu nặng cần phải mổ cấp cứu ngay.Vì thế người ta không khuyến khích nạo mù buồng tử cung để điều trị CSP[6].Một số tác giả cho nạo dưới hướng dẫn siêu âm trong trường hợp lựa chọn khi mang thai # 7 tuần và độ dày của cơ tử cung phía trước đoạn dưới là 3,5 mm[2]. Mặc dù vậy, do không nhìn thấy trực tiếp khi nạo dễ tạo nên khối máu tụ tại chỗ và cần phải theo dõi lâu dài β -hCG.

Ngược lại, khi có tình trạng xuất huyết nghiêm trọng sau một nong nạo thai lưu, giả sẩy thai hoặc phá thai trị liệu trên bệnh nhân có vết mổ cũ nên cảnh giác là CSP.

- Nạo buồng tử cung qua nội soi buồng: Thủ thuật này cần phải gây mê toàn thân, kỹ năng và phương tiện y tế tốt[3]. Quan sát trực tiếp CSP và cầm máu tỉ mỉ các mạch máu tại chỗ rau bám rất quan trọng để ngăn ngừa chảy máu nặng khi làm thủ thuật. Tuy nhiên khó xử trí khi đang chảy máu nặng hoặc có các dấu hiệu sinh tồn không ổn định không.

- Lấy khối thai qua mổ nội soi:Lee và cs là người đầu tiên thực hiện cắt CSP nội soi thành công[3]. Chỉ được mổ nội soi sau khi đã siêu âm qua âm đạo (TVS) khẳng định chẩn đoán.

- Mổ hở:Cần xem xét ở những phụ nữ không đáp ứng với điều trị nội khoa và / hoặc phẫu thuật bảo tồn, đến bệnh viện quá muộn hoặc khi thiết bị và bác sỹ chuyên môn phẫu thuật nội soi không có sẵn.

- Cắt tử cung: Là phương pháp chính khi các phương thức điều trị khác bị thất bại.

4. Kết luận:

Kỹ thuật hiện đại cho phép chẩn đoán chính xác mang thai trong sẹo mổ cũ,cần điều trị bảo tồn sớm theo từng trường hợp. Khi có tình trạng xuất huyết nghiêm trọng sau một nong nạo thai lưu hoặc phá thai trị liệu trên bệnh nhân có vết mổ cũ nên cảnh giác là CSP. Cần sử dụng các biện pháp cầm máu hỗ trợ khác trong điều trị bảo tồn các CSP để ngăn chặn và kiểm soát chảy máu nhiều, như tiêm tại chỗ vasopressin, đặt thông tiểu Foley chèn trong tử cung (30-90 ml, trong 12-24 giờ)[9].

Tài liệu tham khảo

- 1.R.Maymon,R.Halperin,S.Mendlovic,D.Schneiderand A.Herman(2004), Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication, Human Reproduction Update,Vol.10, No.6 pp.
2. A Ash, A Smith, D Maxwell , Guy's and St Thomas' (2006), Caesarean scar pregnancy. NHS Foundation Trust, London, UK Correspondence: Dr A Ash, Consultants' Office, Women's Health, 10th Floor, North Wing, St Thomas' Hospital, Lambeth Palace Road, London SE1 7EH, UK.
- 3.Chin-Jung Wang, Leung-ToYuen, An-Shine Chao, Chyi-Long Lee, Chih-Feng Yen, Yung-Kuei Soong (2005), Caesarean scar pregnancy successfully treated by operative hysteroscopy and suction curettage. BJOG, Vol. 112, pp. 839-840
4. Christopher Sexton and Nicholas Sharp (2002), Cervical pregnancy successfully treated with a sequential combination of methotrexate and mifepristone. Aust N Z J Obstet Gynaecol : 42: 1: 95
5. Y. JÁRVELÁ, P. SLADKEVICIUS, S. KELLY, K. OJHA, S. CAMPBELL and G. NARGUND (2002), Ultrasound obstet gynecol, 19: 632-633
6. M. Nonaka, H. Toyoki, A. Imai (2006), Cesarean section scar pregnancy

may be the cause of serious hemorrhage after first-trimester abortion by dilatation and curettage .. Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine, Yanagido, Gifu, Japan.

7. R. HAIMOV-KOCHMAN, Y. SCIAKY-TAMIR, N. YANAI and S. YAGEL(2002), Conservative management of two ectopic pregnancies implanted in previous uterine Scars. Ultrasound obstet gynecol, 19: 616-617
8. Yuh-Ming Hwu,a,bChin-Yuan Hsu, Hsiu-Yu Yang (2005), Conservative treatment of caesarean scar pregnancy with transvaginal needle aspiration of the embryo.. BJOG, Vol. 112, pp. 841-842
9. Jesse Chuang, Kok-Min Seow, Wei-Chi Cheng, Yieh-Loong Tsai, Jiann-Loung Hwang (2003), Conservative treatment of ectopic pregnancy in a caesarean section scar. BJOG, Vol. 110, pp. 869-870.
10. PO MULAM,KEITH WING KITLO AND TZEKIN LAU(200), Unsuccessful medical treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with systemic methotrexate: a report of two cases. Acta Obstet Gynecol Scand , 83: 108-116.



CHUYÊN THIẾT BỊ SẢN PHỤ KHOA

KÍNH GỬI: QUÝ BÁC SĨ

VỚI MỤC ĐÍCH TĂNG CƯỜNG
PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU
TRỊ TẠI PHÒNG MẠCH RIÊNG CỦA QUÝ
BÁC SĨ, CÔNG TY **Y ĐỨC** CHÚNG TÔI
CHỈ CHUYÊN CUNG CẤP CÁC LOẠI THIẾT BỊ
Y TẾ NHẬP TRỰC TIẾP TỪ NHẬT BẢN, HOA KỲ,
ĐỨC, ANH, HÀN QUỐC.



MÁY SIÊU ÂM



MONITOR SẢN KHOA



MÁY ĐỐT LẠNH



MÁY SOI CTC



MÁY ĐỐT ĐIỆN VÒNG LEEP



MÁY ĐIỀU TRỊ LASER



MÁY DOPPLER TIM THAI



MÁY ĐO LOÃNG XƯƠNG



MÁY ĐIỆN TIM



CHÚNG TÔI CHUYÊN CUNG CẤP CÁC LOẠI THIẾT BỊ Y TẾ

SẢN XUẤT TẠI NHẬT BẢN

- ♦ Máy siêu âm hiệu HONDA
- ♦ Máy điện tim hiệu SUZUKEN
- ♦ Máy đo loãng xương FURUNO

SẢN XUẤT TẠI ANH

- ♦ Máy Doppler tim thai
- ♦ Monitor Sản khoa ULTRATEC

SẢN XUẤT TẠI HOA KỲ

- ♦ Máy đốt lạnh, đốt điện vòng LEEP
- SẢN XUẤT TẠI ĐỨC**
- ♦ Máy soi CTC LEISEGANG

SẢN XUẤT TẠI HÀN QUỐC

- ♦ Máy đốt, điều trị da bằng Laser SNJ

CÔNG TY TNHH MTV THIẾT BỊ Y TẾ Y ĐỨC

509 Lê Văn Sỹ, P.2, Q. Tân Bình, TP.HCM

Tel: (08) 2248 0407 - website: www.thietbiykhoa.org

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN PHÍA BẮC

105 Láng Hạ, Q. Đống Đa, TP. Hà Nội

Tel: 0908 660 826 - Email: yduc@thietbiykhoa.org

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP GIẢM TIỂU CẦU THAI NGHÉN CÓ GIẢM TIỂU CẦU Ở SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Đào Thị Thanh Hường
Bệnh viện Phụ sản Trung Ương

Tóm tắt

Giảm tiểu cầu thai nghén làm giảm tiểu cầu thai nhi là bệnh hiếm; ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về lâm sàng, điều trị và theo dõi bệnh này cũng như tác động của bệnh lên thai nhi. Theo dõi tất cả các sản phụ giảm tiểu cầu trong 1 năm, tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương tình cờ chúng tôi phát hiện được một trường hợp giảm tiểu cầu đơn độc gây giảm tiểu cầu sơ sinh, chúng tôi thông báo về bệnh sử, chẩn đoán và thái độ xử trí đối với bệnh này với mục đích khuyến cáo: nên xét nghiệm công thức máu sớm từ ba tháng đầu, quản lý thai chặt chẽ nhằm phát hiện sớm các trường hợp giảm tiểu cầu thai nghén; đối với sơ sinh của những thai phụ này cần được làm xét nghiệm công thức máu cũng như theo dõi chặt chẽ các biến chứng xuất huyết, đặc biệt các trường hợp mẹ giảm tiểu cầu nặng.

1. Đặt vấn đề

Giảm tiểu cầu đơn độc trong quá trình thai nghén do hai nguyên nhân: thai kỳ hoặc tự miễn (ITP), việc chẩn đoán chủ yếu dựa vào phương pháp loại trừ [1]. Giảm tiểu cầu tự miễn (ITP) rất ít gặp (1-2 % thai phụ [2], 5% các thai phụ giảm tiểu cầu đơn độc [3]) nhưng khác với giảm tiểu cầu do nguyên nhân khác bệnh không có tiền sử, có thể xuất hiện sớm trong thai kỳ và giảm tiểu cầu ở 15% sơ sinh của các thai phụ này [4]. Vì thế bệnh không được phát hiện sớm cũng như kinh nghiệm theo dõi, tư vấn sơ sinh còn hạn chế. Chúng tôi báo cáo một trường hợp giảm tiểu cầu đơn độc ở thai phụ gây giảm tiểu cầu sơ sinh.

2. Bệnh án

Họ và tên sản phụ Trương Thị H, 34 tuổi. Được chuyển từ Viện Huyết học và Truyền máu TƯ đến Bệnh viện Phụ Sản TƯ ngày 6/7/2015 với chẩn đoán: Chuyển dạ đẻ lần 3 thai 39 tuần/ BN xuất huyết giảm tiểu cầu.

Abstract

A CASE REPORT ON THE THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANCY AND NEWBORN AT THE NATIONAL HOSPITAL OF OB/GYN

Thrombocytopenia in pregnancy and newborn is a uncommon pathology. Just now, we've not found any report clinic and treatment of this pathology in Viet Nam. Follow all the pregnancies who have thrombocytopenia at the National hospital of OB/GYN in 1 year, we find out one case who has primary thrombocytopenia that lead to new born thrombocytopenia. We want to share the information on clinic and evaluate treatments with the main purpose: we should have early blood test in the first-trimester, control the procedure during pregnancy carefully, not only check the blood test of these pregnant's fetus but also discover all the complications of those newborn babies such as hemorrhage, especially the babies of serve thrombocytopenia women.

Tiền sử sản khoa: PARA 2012. Sản phụ có hai lần đẻ thường và một lần thai lưu 08 tuần
Tiền sử nội, ngoại khoa: khỏe mạnh.
Bệnh sử: Bệnh nhân mang thai lần 3, thai 39 tuần. khám và quản lý thai nghén tại phòng khám tư, không làm xét nghiệm chỉ siêu âm thai. Khi mang thai 24 tuần, bệnh nhân chảy máu cam đến Bệnh viện tỉnh Bắc Ninh khám và làm xét nghiệm, được chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu, chưa điều trị gì chuyển Viện Huyết học và truyền máu Trung Ương, xét nghiệm công thức máu tiểu cầu là 13G/l. Bệnh nhân được theo dõi và điều trị tại Viện Huyết học và truyền máu Trung Ương từ 26/3/2015, với chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu, điều trị solumedrol 80mg/ngày + truyền khối tiểu cầu.
Bệnh nhân không quản lý thai tại Bệnh viện phụ sản Trung Ương, không được tư vấn về nguy cơ xuất huyết đối với đứa trẻ mang thai lần này.
Bệnh nhân nhập viện Phụ sản Trung Ương trong tình trạng tỉnh táo, không xuất huyết, cổ tử cung đóng.

Xét nghiệm: Siêu âm: ngôi ngang, rau bám mép. Con ước 3000g
Công thức máu: bạch cầu:8,57G/l- hồng cầu:3,73T/l- Hb:103Gg/l- tiểu cầu 32.G/l.
XN Đông máu bình thường. Nhóm máu A+
Chẩn đoán: Con lần ba thai 39 tuần – Ngôi ngang - Rau tiền đạo/ Xuất huyết giảm tiểu cầu.
Chỉ định mổ lấy thai vì: ngôi ngang, rau tiền đạo.
Bệnh nhân được truyền hai đơn vị tiểu cầu máy trước phẫu thuật và gây mê để phẫu thuật lấy thai.
Phẫu thuật lấy thai: mở bụng đường ngang trên vệ lấy ra một trai 2900g - Apgar 9/10, không có dấu hiệu xuất huyết + triệt sản hai vòi tử cung. Quá trình phẫu thuật không có gì bất thường.
Hậu phẫu diễn ra bình thường, không chảy máu. Bệnh nhân được truyền solumedrol 40mg/chai x 2 chai/ngày.
Xét nghiệm lại công thức máu ngay sau phẫu thuật 10 giờ: hồng cầu:3,76T/l- Hb:100g/l- tiểu cầu:45G/l.
Công thức máu sau phẫu thuật ngày thứ 3: hồng cầu: 3,61T/l- Hb: 97g/l- tiểu cầu: 34G/l.
Công thức máu sau phẫu thuật ngày 4: hồng cầu: 3,23T/l- Hb: 91g/l- tiểu cầu: 43G/l.
Công thức máu sau phẫu thuật ngày 5: hồng cầu: 3,37- Hb: 95g/l- tiểu cầu: 55G/l.
Xét nghiệm sinh hoá và nước tiểu trong giới hạn bình thường.
Sơ sinh bình thường, không xuất huyết. Nhóm máu A+. Đông cầm máu bình thường.
Công thức máu sơ sinh: bạch cầu: 14,63G/l- hồng cầu: 4,46T/l- Hb: 158g/l- tiểu cầu: 84T/l.
Hết giai đoạn hậu phẫu năm ngày, bệnh nhân không có dấu hiệu xuất huyết và được xuất viện chuyển khám chuyên khoa huyết học, công thức máu con: tiểu cầu 15000/ml. Mẹ được kê đơn medrol 16mg x 1 viên/ngày, hẹn ba tháng khám lại.

3. Bàn luận

Giảm tiểu cầu đơn độc xảy ra trong thai kỳ bao gồm hai nguyên nhân: nguyên nhân thai nghén và nguyên nhân tự miễn (ITP).
Theo Cines DB (năm 2009) giảm tiểu cầu tự miễn (ITP) chỉ xảy ra ở 1-2% phụ nữ mang thai [2] nhưng lại là nguyên nhân phổ biến của giảm tiểu cầu đơn độc xảy ra vào ba tháng đầu hoặc ba tháng giữa của thai kỳ [3]. Bệnh do kháng thể kháng tiểu cầu gây ra (IgG).
Theo Evi Stavrou và cộng sự năm 2009 đa số bệnh được chẩn đoán một cách vô tình khi kiểm tra công thức máu định kỳ khi khám thai phát hiện giảm tiểu

cầu một số ít trường hợp phát hiện giảm tiểu cầu nặng khi biểu hiện xuất huyết [5].
Cũng theo các tác giả này, việc chẩn đoán ITP là một chẩn đoán lâm sàng loại trừ dựa vào định nghĩa, bệnh sử. Bệnh được nghĩ đến khi giảm tiểu cầu đơn độc phát hiện trong thai kỳ mà không tìm được nguyên nhân, xảy vào giai đoạn sớm của thai kỳ và gây giảm tiểu cầu nặng (tiểu cầu < 50.000/ml) – phải điều trị. Với tiểu cầu trên 50.000/ml có thể sinh đường âm đạo; đối với sản phụ phải mổ đẻ, chỉ định gây mê được đặt ra khi tiểu cầu dưới 80.000/ml [1].
Ở bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân có tiền sử hoàn toàn khỏe mạnh, hai lần sinh thường. Bệnh nhân không khám thai một cách nghiêm túc và không làm xét nghiệm trong ba tháng đầu nên bệnh không được phát hiện sớm.
Bệnh chỉ được phát hiện lúc ba tháng giữa của thai kỳ (lúc 5 tháng rưỡi) khi có dấu hiệu xuất huyết (chảy máu cam). Xét nghiệm công thức máu: tiểu cầu dưới 30 G/l. Rất may bệnh nhân này chưa có biến chứng của giảm tiểu cầu nặng (xuất huyết nội tạng, xuất huyết não).
Do bệnh nhân không có biến động gì về sản khoa, được phát hiện trong ba tháng giữa, xét nghiệm công thức máu chỉ có giảm tiểu cầu đơn độc nên đã được khám chuyên khoa huyết học, làm xét nghiệm chuyên khoa loại trừ các bệnh giảm tiểu cầu do nguyên nhân thực thể (nếu trong trường hợp có cấp cứu sản khoa kèm theo thì không thể loại trừ các bệnh huyết học khác). Kèm theo số lượng tiểu cầu giảm nặng (số lượng tiểu cầu lúc chưa điều trị là 13G/l) xuất hiện sớm trong thai kỳ (lúc 24 tuần) nên nghĩ đến chẩn đoán ITP thai kỳ, vì vậy đã được điều trị bằng corticoid (Methylpred, Solumedrol).
ITP có thể xuất hiện sớm từ ba tháng đầu của thai kỳ, tuy nhiên bệnh nhân này không khám và quản lý thai nghén, chỉ siêu âm thai kiểm tra thai, khi có biến chứng xuất huyết (chảy máu cam) mới đi khám nên không phát hiện sớm được bệnh.
Theo hướng dẫn của Hiệp hội huyết học Hoa kỳ (ASH) năm 2013[1] cho thấy: việc chẩn đoán sớm cũng như quản lý ITP thai nghén là một nhiệm vụ phức tạp, đòi hỏi sự hợp tác chặt chẽ giữa các bác sĩ sản khoa và các bác sĩ huyết học.
Bệnh nhân được chuyển từ Viện Huyết học và truyền máu Trung Ương chuyển sang Bệnh viện Phụ sản Trung Ương do thai 39 tuần có dấu hiệu chuyển dạ.
Khi chuyển dạ do tiểu cầu <50.000/ml và có chỉ định mổ đẻ do yếu tố sản khoa nên được chỉ định mổ và

truyền khối tiểu cầu để đảm bảo an toàn cho cuộc phẫu thuật. Bệnh nhân được gây mê vì tiểu cầu <80.000/ml.

Sau phẫu thuật sơ sinh được làm xét nghiệm máu trong 24 giờ do yêu cầu để tài phát hiện có giảm tiểu cầu (<150.000/ml) mặc dù không có biểu hiện xuất huyết. Tuy nhiên bệnh nhân không được tư vấn gì về nguy cơ này, chỉ được tư vấn về nguy cơ chảy máu trong và sau phẫu thuật. Sau năm ngày, bệnh nhân và sơ sinh đã được chuyển khám chuyên khoa huyết học: tiểu cầu sơ sinh trở về bình thường; bệnh nhân được kê đơn dùng corticoid và hẹn tái khám.

Theo Gill KK năm 2000, do kháng thể kháng tiểu cầu có thể qua hàng rào rau thai nên có thể gây giảm tiểu cầu ở thai nhi, tuy nhiên việc có ảnh hưởng hay không cũng như mức độ gây giảm tiểu cầu sơ sinh như thế nào vẫn vẫn để không thể tiên lượng được [7]. Mức độ giảm tiểu cầu của người mẹ không có sự tương quan hay phù hợp với nguy cơ hay mức độ giảm tiểu cầu của con. Vậy nên trong quản lý thai, sản phụ được chẩn đoán ITP cần phải được tư vấn về nguy cơ giảm tiểu cầu sơ sinh đặc biệt là xuất huyết nội sọ mặc dù tỷ lệ này rất thấp (theo Fujimura K và cộng sự năm 2002 là dưới 1%)[6].

Theo Burrows và cộng sự năm 1990, số lượng tiểu cầu sơ sinh thấp nhất vào ngày thứ hai, bắt đầu

ổn định hoặc tăng từ ngày thứ bảy [8]. Vì vậy cần phải làm công thức máu cho trẻ sơ sinh của những bà mẹ này để tiên lượng biến chứng, theo dõi cũng như xử trí kịp thời.

4. Kết luận

Thai phụ khi có thai nên đi khám sớm từ ba tháng đầu của thai kỳ, cần được làm đầy đủ các xét nghiệm trong đó có công thức máu nhằm phát hiện các bệnh lý trước khi có thai cũng như chẩn đoán sớm bệnh lý thai kỳ: giảm tiểu cầu thai kỳ. Trong trường hợp nghi ngờ có thể gửi khám chuyên khoa để loại trừ các bệnh thực thể gây giảm tiểu cầu (suy tủy...) cũng như phối hợp điều trị giữa các bác sĩ sản khoa và các bác sĩ huyết học.

Khi phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ đơn độc đã nghĩ đến nguyên nhân tự miễn phải tư vấn nguy cơ không chỉ chảy máu cho thai phụ khi sinh mà còn phải tư vấn nguy cơ giảm tiểu cầu cũng như xuất huyết ở trẻ sơ sinh. Sau sinh cần phải theo dõi chặt chẽ các biến chứng xuất huyết cũng như làm xét nghiệm công thức máu cho tất cả trẻ sơ sinh của các bà mẹ giảm tiểu cầu để phát hiện sớm, tiên lượng các biến chứng ở trẻ sơ sinh, mặc dù rất hiếm gặp.

thrombocytopenia in pregnancy. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Dec; 23(6):1299-1316.

6. Fujimaru K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. Int J Hematol. 2002;75(4):426. [PubMed]

7. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Semin Hematol. 2000;37(3):275. [PubMed]

8. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Obstet Gynecol. 1990;163(4 Pt 1):1147. [PubMed]

GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN

American Society of Human Genetics & European Society of Human Genetics

Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. European Journal of Human Genetics advance online publication 18 March 2015; doi: 10.1038/ejhg.2015.57

1. Bối cảnh lâm sàng

Xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (Noninvasive prenatal testing - NIPT) sử dụng các ADN tự do từ rau thai để ước tính nguy cơ bất thường số lượng nhiễm sắc thể thai nhi. Các xét nghiệm có giá trị hiện nay nói chung tập trung vào 3 dạng: tam nhiễm 21, 18 và 13. Những tác giả của bản tuyên bố chính sách này cung cấp một tổng kết về hiệu quả của NIPT.

Hầu hết những bằng chứng về NIPT là để phát hiện thể tam nhiễm 21 và 18. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu của NIPT cho thể tam nhiễm 21 lần lượt là 99% và 99,92%, và cho thể tam nhiễm 18 lần lượt là 96,8% và 99,85%. Những giá trị này vượt trội so với những giá trị kết hợp truyền thống trong quý thứ nhất. Độ nhạy của NIPT cho thể tam nhiễm 13 là 92,1%, mặc dù nghiên cứu trong lĩnh vực này hạn chế hơn. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu NIPT được tiến hành ở những sản phụ có nguy cơ cao mang thai bị thể dị bội, nhưng nghiên cứu mới có hiện nay cho rằng NIPT cũng có thể chính xác ở những phụ nữ có nguy cơ trung bình.

Tuy nhiên giá trị dự báo dương tính (PPV) cho sàng lọc tiền sản bất thường số lượng nhiễm sắc thể là thấp. Ngay cả khi khả năng tiên đoán cho NIPT đã được tăng cường để so sánh với sàng lọc trong ba tháng đầu, PPV của NIPT cho thể tam nhiễm 21 trong một nghiên cứu cũng chỉ ở mức 45,5%. Nghiên cứu này được thực hiện trong một quần thể dân số chung. PPV của NIPT tăng lên khi các nguy cơ thể tam nhiễm tăng lên. Ngược lại, giá trị tiên đoán âm tính xuất hiện có độ tin cậy cao hơn trong quần thể phụ nữ có nguy cơ trung bình mang thai bị thể tam nhiễm.

NIPT đã tạo ra không chỉ cơ hội mà cả những tranh cãi về những ứng dụng của nó trong thực hành lâm sàng và những vấn đề về đạo đức cần phải xem xét trong việc áp dụng NIPT. Các tuyên bố về chính sách hợp tác từ Ủy ban chính sách chuyên môn và công cộng của European Society of Human Genetics và Ủy ban về những vấn đề xã hội của American Society of Human Genetics để cập những vấn đề đó.

2. Tóm lược quá trình phát triển và ứng dụng

Ủy ban chính sách chuyên môn và công cộng của European Society of Human Genetics và Ủy ban về những vấn đề xã hội của American Society of Human Genetics đã xuất bản một tài liệu trực tuyến vào ngày 18 tháng 3 năm 2015 trên Tạp chí European Journal of Human Genetics bao gồm các khuyến cáo cho việc sử dụng NIPT dựa trên sàng lọc ADN tự do của thai nhi trong máu mẹ với thái độ có trách nhiệm, bao gồm cả các ứng dụng trong tương lai.

Phó giáo sư Tiến sỹ Wybo Dondorp, Khoa Y tế, Đạo đức, và Xã hội từ Đại học Maastricht ở Maastricht, Hà Lan, và các đồng nghiệp đã viết một bản dự thảo ban đầu của bản tuyên bố. Nó tiếp tục các khuyến cáo trong quá khứ có liên quan đến NIPT sử dụng ADN tự do của thai nhi và bao gồm cả những cân nhắc về mặt đạo đức. (NIPT được sử dụng đồng nghĩa với xét nghiệm ADN tự do của thai nhi nhưng về mặt kỹ thuật cũng bao gồm siêu âm sàng lọc)

NIPT đã được áp dụng từ năm 2011 ở một số quốc gia, trong đó có Hoa Kỳ, nhằm phát hiện các thể lệch bội lẻ nhiễm sắc thể thường (thể tam nhiễm 13, 18, 21). Xét nghiệm NIPT chính xác hơn cho chỉ định này và an toàn hơn so với những kỹ thuật chẩn đoán tiền sản có xâm lấn (chọc ối và sinh thiết gai nhau). Những nhiễm sắc thể dò ra được phát hiện bằng cách sử dụng giải trình tự song song với các ADN tự do, chứ không phải theo phương pháp kiểu nhân truyền thống. NIPT cũng có thể được sử dụng để giải trình tự toàn bộ hệ gen của thai nhi

Những xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn được chỉ định dựa trên cơ sở tuổi mẹ cao hoặc những kết quả phân tích về các dấu ấn sinh học huyết thanh mẹ và độ mờ da gáy trên siêu âm. Mục tiêu trước mắt của NIPT là giúp cho các phụ nữ không cần thực hiện các thủ thuật chẩn đoán xâm lấn trong quá khứ mà thay bằng xét nghiệm đơn giản dựa trên tuổi mẹ.

Tuy nhiên, những kết quả NIPT dương tính giả có thể xảy ra từ sự nhiễm ADN từ bánh rau hoặc

người mẹ, từ khối u của mẹ, hoặc từ thai thứ hai bị tiêu biến trong song thai. Xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn có thể khẳng định một mất cân bằng nhiễm sắc thể đã được phát hiện bởi NIPT. Những kết quả âm tính giả với NIPT thường ít hơn so với dương tính giả nhưng vẫn có thể xảy ra đối với thai nhi thể tam bội.

Các Ủy ban lưu ý rằng phạm vi của NIPT sẽ được mở rộng với sự giảm chi phí và thời gian để giải trình tự ADN và đã được một số công ty xét nghiệm cho các bất thường trên nhiễm sắc thể giới tính và các mất đoạn vi thể. Các thành viên của Ủy ban cũng lo ngại rằng sự mở rộng chỉ định cho mỗi bệnh nhân nhằm mục đích tránh nhiều chẩn đoán xâm lấn tiền sản có thể làm tăng tỷ lệ dương tính giả. Họ cũng lưu ý rằng các xét nghiệm NIPT đang có đã được thương mại hóa đến trực tiếp người tiêu dùng để xác định giới tính của thai nhi có thể dẫn đến những quyết định lựa chọn giới tính thai nhi.

Ủy ban cũng khuyên rằng chương trình cộng đồng không gây áp lực cho phụ nữ phải chấm dứt thai kỳ nếu bị tìm thấy thể tam nhiễm, điều mà có thể gây ra lo âu cho những tổ chức về quyền của người khuyết tật. Các tác giả viết “Để tránh những cạm bẫy về mặt đạo đức, văn bản chính sách liên quan nhấn mạnh rằng sự sàng lọc trước sinh cho những bất thường thai nhi nhằm mục đích không chỉ ngăn ngừa sinh ra những đứa trẻ có những bất thường riêng biệt, mà còn cho phép quyền lựa chọn sinh sản của phụ nữ mang thai và các bạn tình của họ”.

Ủy ban đưa ra các khuyến nghị như sau:

- Theo dõi các kết quả NIPT dương tính với sự khẳng định bằng chẩn đoán xâm lấn, chọc ối là phù hợp nhất, cho những phụ nữ đang xem xét chấm dứt thai kỳ
- Tư vấn trước xét nghiệm nên hỏi những bệnh nhân có mong muốn nhận được những kết quả thứ cấp (những bất thường nhiễm sắc thể ngoài các thể tam nhiễm 13, 18, 21)
- Không nên sử dụng NIPT để phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể giới tính và các mất đoạn vi thể của nhiễm sắc thể
- Các chương trình y tế công cộng phải đảm bảo chất lượng của các phác đồ sàng lọc chung, huấn luyện cho các chuyên gia tư vấn cho bệnh nhân, phát triển các công cụ đánh giá tốt hơn, xem xét tất cả những tác động do sàng lọc (bao gồm những đứa trẻ được sinh ra từ những thai kỳ được

sàng lọc và những người còn sống trong tình thế đã được NIPT phát hiện), và cung cấp khả năng tiếp cận sàng lọc công bằng.

- NIPT chỉ nên mở rộng cho những rối loạn bẩm sinh nặng và rối loạn thời thơ ấu nghiêm trọng đã được đánh giá một cách toàn diện

3. Khuyến nghị nổi bật

- Có rất nhiều cách để ứng dụng NIPT vào lâm sàng. Nếu được sử dụng để thay thế cho sàng lọc trong ba tháng đầu, NIPT có thể phát hiện nhiều trường hợp thai nhi bị thể lệch bội lẻ và giảm đáng kể những kết quả âm tính giả. So với sàng lọc kinh điển trong ba tháng đầu, nó có thể cung cấp các kết quả sớm hơn, ở tuổi thai khoảng 9-10 tuần.
- Tuy nhiên, những giới hạn về PPV của NIPT vẫn tạo ra những kết quả còn nghi ngờ và cần phải thực hiện những xét nghiệm xâm lấn nhằm xác nhận một kết quả dương tính. Kết quả xét nghiệm dương tính trên NIPT nên được khẳng định với xét nghiệm xâm lấn như chọc ối.
- Vương quốc Anh đang đánh giá sự áp dụng của NIPT như một xét nghiệm thứ hai sau khi sàng lọc trong tam cá nguyệt thứ nhất thích ứng với những giá trị điểm cắt thấp. Lợi ích tiềm năng là giảm số lần thực hiện thủ thuật có tính xâm lấn. Sử dụng NIPT để xác định những kết quả sàng lọc ba tháng đầu với những giá trị điểm cắt hiện nay sẽ giới hạn độ nhạy của test ngang bằng với sàng lọc ba tháng đầu đơn độc
- Mục tiêu của việc sàng lọc tiền sản nhằm phát hiện những bất thường của thai nhi là cho phép quyền lựa chọn sinh sản của phụ nữ mang thai và các bạn tình của họ, chứ không phải để hạn chế sự ra đời của trẻ với các bất thường riêng biệt bằng cách tăng tỷ lệ chấm dứt thai kỳ.
- Việc thay thế sàng lọc của ba tháng đầu bằng NIPT có thể làm giảm số lượng thông tin lâm sàng khác, như siêu âm sàng lọc ba tháng thư hai và những chỉ dấu về sinh hóa, đó là những điều có ích để quản lý tiền sản.
- Công nghệ NIPT sẽ tiếp tục được mở rộng, cho phép xác định các bất thường khác về di truyền của thai nhi. Ví dụ, thể lệch bội lẻ của nhiễm sắc thể giới tính như hội chứng Turner và hội chứng Klinefelter có thể được xác định. Các dữ liệu hiện nay cho thấy sự chính xác của NIPT cho những bất thường này là thấp hơn so với thể tam nhiễm 21 và 18.
- Tuy nhiên, kiểu hình của bệnh nhân với nhiễm sắc thể giới tính bị thể lệch bội lẻ thì thay đổi. NIPT

lý tưởng nên được áp dụng để kiểm tra các bệnh lý có thể ảnh hưởng đáng kể sức khỏe của con cái.

- Tương tự, có thể sử dụng các xét nghiệm tiền sản không xâm lấn để phát hiện các hội chứng mất đoạn vi thể chọn lọc bao gồm hội chứng DiGeorge và PraderWilli. Tuy nhiên, các nghiên cứu hỗ trợ cho việc thực hành lâm sàng này còn chưa thống nhất và giá trị dự báo dương tính cho các hội chứng hiếm gặp này thấp. Các bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu nên cung cấp giá trị cũng như việc ứng dụng của các xét nghiệm này trong việc sàng lọc các bất thường di truyền hiếm gặp.
- Có thể sử dụng các xét nghiệm sàng lọc tiền sản không xâm lấn để phân tích toàn bộ hệ gen của thai nhi đối với nguy cơ của rất nhiều loại bệnh. Điều này đặt ra vấn đề là việc tầm soát trước sinh quá rộng và có thể tạo ra quá nhiều dữ liệu gây nhầm lẫn, vì vậy gây khó khăn cho cặp vợ chồng trong việc đưa ra quyết định.
- Việc sàng lọc trước sinh nên tiếp tục tập trung vào việc hỗ trợ cặp vợ chồng đưa ra quyết định trong mục tiêu của chăm sóc sức khỏe sinh và làm giảm gánh nặng bệnh tật cho cộng đồng.
- NIPT cần được cung cấp bởi các chuyên gia y tế để có thể đưa ra các thông tin liên quan đến ý

nghĩa của xét nghiệm. Thương mại hóa trực tiếp đến người tiêu dùng không được khuyến khích.

4. Ý nghĩa lâm sàng

- Các xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn liên quan đến sàng lọc thể tam nhiễm 21 và 18 có độ nhạy và đặc hiệu từ 97% đến gần 100%. Tuy nhiên, do các bất thường này tương đối hiếm nên giá trị dự báo dương tính của các xét nghiệm tiền sản không xâm lấn đối với thể tam nhiễm 21 trong dân số chung có thể thấp hơn 50%. Ở các phụ nữ có nguy cơ trung bình, kết quả sàng lọc âm tính có độ tin cậy cao trong việc xác định sinh ra em bé không bị thể tam nhiễm.
- Chính sách hiện nay không khuyến khích giới thiệu xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn đến trực tiếp khách hàng. Một kết quả dương tính nên được xác định bởi các xét nghiệm xâm lấn như chọc ối. Việc đưa nhiều bệnh vào tầm soát bởi các xét nghiệm tiền sản không xâm lấn có thể gây nhầm lẫn. Có thể phát hiện lệch bội nhiễm sắc thể giới tính bằng các xét nghiệm sàng lọc này nhưng giá trị trên lâm sàng dao động rất nhiều.

**JOURNAL OF OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY**

EDITOR-IN-CHIEF

Professor CAO NGOC THANH, MD, PhD

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Professor VUONG TIEN HOA, MD, PhD
Dr. HO MANH TUONG, MD, MSc

EDITORS

Professor NGUYEN DUC VY, MD, PhD
Professor TRAN THI PHUONG MAI, MD, PhD
Professor NGUYEN VIET TIEN, MD, PhD
Associate Professor NGUYEN DUC HINH, MD, PhD
Professor NGUYEN THI NGOC PHUONG, MD
Professor TRAN THI LOI, MD, PhD
Associate Professor VU BA QUYET, MD, PhD
Associate Professor VU THI NHUNG, MD, PhD
Associate Professor NGUYEN VU QUOC HUY, MD, PhD
Dr. NGUYEN VAN TRUONG, MD, MSc
Dr. TRINH HUU THO, MD
Dr. LE MINH TOAN, MD, PhD
Dr. TRUONG QUANG VINH, MD, PhD
Dr. TRAN DINH VINH, MD, PhD
Dr. LE QUANG THANH, MD, MSc

GENERAL SECRETARY OF EDITORIAL BOARD

Associate Professor NGUYEN VU QUOC HUY, MD, PhD

SECRETARY BOARD

Associate Professor LE MINH TAM, MD, PhD
Dr. CHAU KHAC TU, MD, PhD
Dr. PHAM CHI KONG, MD, PhD
Dr. DO QUAN HA, MD, PhD
Dr. TRAN MANH LINH, MD, MSc

EDITORIAL OFFICE

Department of Obstetrics & Gynecology, Hue University
of Medicine and Pharmacy
6 Ngo Quyen - Hue
Tel: 054. 3822 873 - Fax: 054. 3826 269
Email: obgynhue@gmail.com

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
is the Official Publication of Vietnam Gynecology
- Obstetrics and Family Planning Association
(VINAGOFPA), published quarterly since 2001.

Publication permits Nr. 1933/GP-BTTTT issued by
Ministry of Information & Telecommunication on
Nov 21, 2011.
Printed in Lê Quang Lộc

Hạnh Việt

In 1.000 bản, khổ 19x26 cm
In tại công ty Lê Quang Lộc
Giấy phép xuất bản số 1933/GP-BTTTT ngày 21/11/2011.
In xong và nộp lưu chiểu tháng 11 năm 2015



DƯỢC PHẨM HOA LINH

Uy tín chất lượng để phát triển bền vững

Đà Hương®

DUNG DỊCH VỆ SINH PHỤ NỮ

Thành phần: Muối, Thảo dược, Acid Lactic
An toàn, phù hợp với phụ nữ Á Đông



Thời báo
Kinh tế
Việt Nam

VIETNAM ECONOMIC TIMES

SẢN PHẨM SỐ 1

TRONG DÒNG SẢN PHẨM VỆ SINH PHỤ NỮ

(Theo kết quả khảo sát của Thời báo Kinh tế Việt Nam)