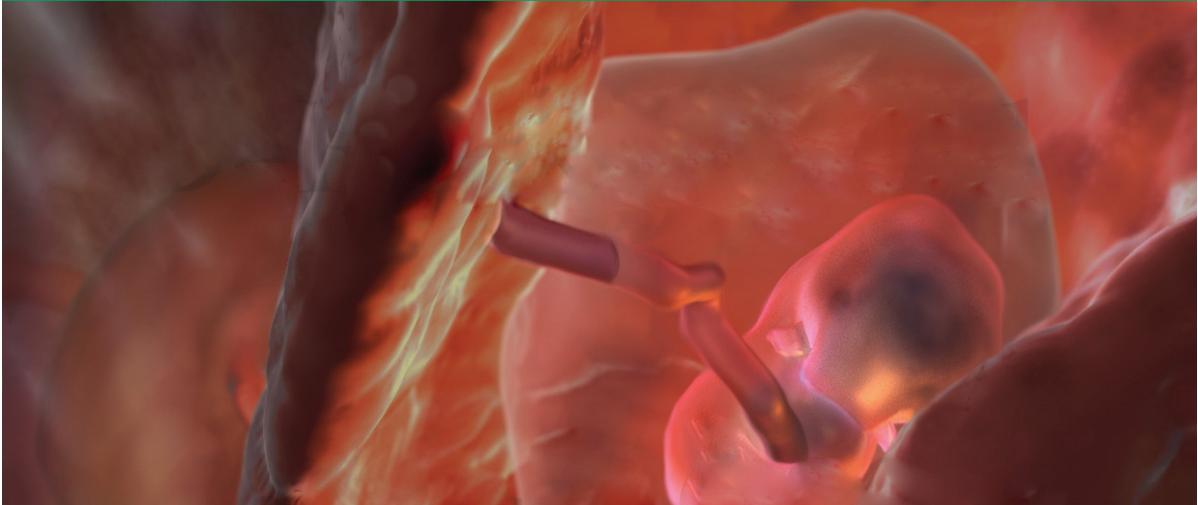


"Journal Club" là chuyên mục mới của Y HỌC SINH SẢN, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.



CÁC CHỈ SỐ SINH HỌC CHẨN ĐOÁN THAI NGOÀI TỬ CUNG VÀ THAI CHUA RÕ VỊ TRÍ

**Biomarkers for ectopic pregnancy
and pregnancy of unknown location**

Suneeta Senapati MD and Kurt T Barnhart MD MSCE

Department of Obstetric and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

*Fertil Steril 2013 Mar 15;99 (4):1107-1116. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.038.
Epub 2013 Jan 3*

BS. Mạc Thị Mỹ Nguyên

Thai ngoài tử cung (TNTC) là một trong những biến chứng sản khoa làm tăng bệnh suất và tử suất của thai phụ trong thời kỳ đầu mang thai, chiếm 1-2% trong số các thai kỳ. Việc chẩn đoán TNTC và xác định vị trí của thai chưa rõ vị trí là nỗi trăn trở lớn của các bác sĩ lâm sàng. Do đó, một số xét nghiệm huyết thanh và chỉ số máu cho chẩn đoán TNTC được đưa ra nghiên cứu riêng rẽ và kết hợp. Một vài chỉ số sinh học được xem xét và triển khai để chẩn đoán TNTC và thai chưa rõ vị trí.

Tiêu chuẩn hiện nay để chẩn đoán TNTC bao gồm xét nghiệm hCG và siêu âm ngả âm đạo, nhưng có đến 40% các trường hợp siêu âm không xác định được vị trí của thai do thai không tiến triển đủ để nhìn thấy trên siêu âm hoặc là thai sinh hóa. Chẩn đoán một trường hợp thai chưa rõ vị trí đòi hỏi nhiều lần xét nghiệm máu và siêu âm kiểm tra. Trong thời gian cần để chẩn đoán xác định, TNTC có thể bị vỡ, ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và có khả năng xuất huyết trong ổ bụng, đe dọa tính mạng. Chẩn đoán sớm TNTC không chỉ cần thiết để tránh già

tăng các biến chứng của việc chậm trễ trong điều trị mà việc phân biệt TNTC với thai phát triển bất thường trong tử cung là rất quan trọng vì các chiến lược điều trị khác nhau và có thể ảnh hưởng đến thai kỳ trong tương lai.

Một chỉ số sinh học hữu ích có thể hỗ trợ xác định vị trí hay khả năng phát triển của một thai sớm, hoặc có thể hỗ trợ tốt nhất trong việc xác định bệnh nhân cần được điều trị tích cực, phẫu thuật, điều trị nội hoặc theo dõi. Từ mong đợi đó, các nhà nghiên cứu đã nỗ lực tập trung vào việc sử dụng các chỉ dấu sinh học trong huyết thanh để dự đoán một kết cục thai kỳ sớm.

Có rất nhiều yếu tố có liên quan đến tam cá nguyệt đầu trong thai kỳ, các yếu tố có thể được phân loại thành nhóm dựa trên sinh lý học và bao gồm các yếu tố vốn có của phôi thai, có thể được phát hiện bởi các dấu hiệu chức năng lá nuôi phôi, các yếu tố phản ánh chức năng nang hoàng thể, chức năng nội mạc tử cung và quá trình sinh mạch. Ngoài ra trong TNTC, dấu hiệu của viêm nhiễm, tổn thương cơ thắt và thay đổi chức năng vận chuyển cũng được nghiên cứu.

CÁC CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG CỦA NGUYÊN BÀO NUÔI

Human chorionic gonadotropin

Thai phát triển trong tử cung (viable intra-uterine pregnancy – viUP) có nồng độ Human chorionic gonadotropin (hCG) tăng ít nhất 35-53% trong 48 giờ. Gần đây, người ta tính tỉ số giữa nồng độ hCG tại thời điểm nghỉ ngơi (0 giờ) với nồng độ hCG sau đó 48 giờ. Ở các trường hợp TNTC, tỉ số này thường <0,21 (với độ tin cậy 91,75% và độ đặc hiệu 84,2%). Mặc dù không đặc hiệu trong chẩn đoán TNTC với chỉ mõi xét nghiệm hCG nhưng hCG là một gợi ý để đưa ra các xét nghiệm chẩn đoán thai chưa rõ vị trí (pregnancy of unknown location – PUL).

Hyperglycosylated hCG

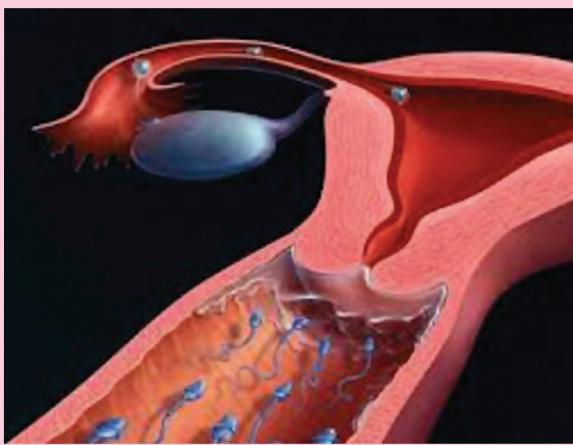
Hyperglycosylated hCG (hCG-H) được sản xuất bởi khối nguyên bào nuôi và được tiết ra từ thời điểm làm tổ. Một chỉ số hCG-H duy nhất và tỉ lệ hCG-H/hCG được xem như dấu hiệu sẩy thai sớm. Một nghiên cứu xác định ngưỡng 13 mg/l, dưới ngưỡng này thì xem như sẩy thai với độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 98,1%. Tuy nhiên, chưa thể phân biệt giữa TNTC và thai bất thường trong tử cung (abnormal IUP – aIUP). Một nghiên cứu sử dụng tỉ lệ hCG-H/hCG >50% để phân biệt viUP với sẩy thai sớm. Mặc dù ngưỡng này xác định tất cả các bệnh nhân có sẩy thai sớm nhưng khi ở mức dưới 50% người ta không thể phân biệt viUP và sẩy thai trong 35% bệnh nhân.

Activin A

Activin A là một glycoprotein kép trong họ các yếu tố tăng trưởng β chuyển dạng và là một sản phẩm của nhau thai có tác dụng thúc đẩy sự xâm nhập của khối tế bào nuôi vào nội mạc tử cung. Do đó, những bất thường trong activin A có thể là dấu hiệu của làm tổ bất thường. Một nghiên cứu trên các bệnh nhân PUL thấy rằng nồng độ activin A ≤0,37 ng/ml có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99,6% để chẩn đoán TNTC.

Pregnancy-associated plasma protein-A

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cũng được sản xuất bởi lá nuôi phôi và đã được nghiên cứu rộng rãi như một dấu hiệu của sẩy thai sớm và thể dị bội. Một loạt báo cáo trước đó về chỉ số PAPP-A và hCG ở những phụ nữ viUP, TNTC và phụ nữ không mang thai cho rằng lượng PAPP-A thấp hơn trong TNTC so với viUP. Kể từ đó, PAPP-A đã được đánh giá kết hợp với các dấu hiệu tiềm năng khác trong bất thường thai. PAPP-A được đánh giá là bộ ba đánh dấu thử nghiệm cùng với các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và progesterone (P). Tuy nhiên, các



nghiên cứu khác đã tìm thấy PAPP-A có độ chính xác 67% trong chẩn đoán TNTC nhưng cần thực hiện với bộ gồm nhiều xét nghiệm khác. Không có nghiên cứu xem xét về alUP. Một nghiên cứu trên các bệnh nhân bao gồm alUP chứng minh nồng độ PAPP-A <14,3 ng/ml có độ nhạy 64,5% và độ đặc hiệu 99% đối với các trường hợp sẩy thai, nhưng không có sự khác biệt giữa TNTC và alUP. Hai nghiên cứu xác nhận rằng PAPP-A có thể giúp xác định thai bất thường.

Pregnancy-special β -glycoprotein 1

Pregnancy-special β -glycoprotein 1 (PSP-1) được cho là có liên quan đến yếu tố miễn dịch và ở nồng độ thấp thì gợi ý TNTC. Trong một nghiên cứu lớn cho thấy PSP-1 không thể phân biệt TNTC và alUP, trong khi khả năng phân biệt với các trường hợp khác cho thấy chỉ khiêm tốn với độ nhạy 65% và độ đặc hiệu 74% ở nồng độ 103,3 mg/ml.

Human placental lactogen

Human placental lactogen (HPL) còn được gọi là somatomammotropin human, cũng là sản phẩm của lá nuôi phôi và đã được nghiên cứu như chất có thể đánh dấu bất thường khi mang thai. Tuy nhiên, hai nhà nghiên cứu độc lập cho thấy không có sự khác biệt trong mức độ HPL khi so sánh TNTC với alUP hoặc viUP. Mức HPL thấp hơn trong TNTC nhưng có tương

quan mạnh với hCG cho thấy HPL chưa được xem là một chất độc lập đánh dấu TNTC.

A disintegrin and metalloprotease-12

A disintegrin and metalloprotease-12 (ADAM-12) là một glycoprotein đóng một vai trò trong phản ứng tổng hợp hợp bào. Một nghiên cứu bệnh chứng trên bệnh nhân TNTC và viUP chứng minh rằng ở mức $\leq 48,49$ ng/ml có độ nhạy 97% và độ đặc hiệu 37% với TNTC. Tuy nhiên, ADAM-12 cũng đã được phát hiện như một dấu hiệu của thể dị bội và như vậy, hiệu quả của nó trong đoàn hệ bao gồm các alUP phải được xem xét.

Nucleic acid marker

Một nghiên cứu bệnh chứng gần đây ở 12 phụ nữ TNTC và 13 phụ nữ viUP chứng minh rằng bệnh nhân TNTC có nồng độ hCG và số bản sao mARN nhau thai trong huyết thanh thấp hơn đáng kể so với viUP.

CÁC CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG HOÀNG THỂ

Progesterone

P đã được nghiên cứu rộng rãi như một chất đánh dấu trong sẩy thai sớm và TNTC, có thể đơn độc hoặc phối hợp. Một phân tích gộp 26 nghiên cứu cho rằng P huyết thanh <5 ng/ml có thể dự đoán thai không tiến triển, nhưng không thể phân biệt TNTC và alUP. Hơn nữa, một giá trị P cao không loại trừ khả năng là TNTC. Do đó, P có thể hỗ trợ trong việc xác định những người có nguy cơ TNTC.

Inhibin A

Một nghiên cứu bệnh chứng nhỏ cho thấy nồng độ inhibin A thấp hơn ở những bệnh nhân TNTC so với

thai phát triển trong tử cung nhưng không có báo cáo đặc điểm thử nghiệm cụ thể. Một nhóm khác phân tích inhibin A trong một quần thể bao gồm TNTC, viIUP và giai đoạn khác nhau của aiUP đã báo cáo rằng ngưỡng 50 pg/ml có độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 100% cho TNTC so với thai viIUP. Tuy nhiên, ngưỡng này thay đổi khi so sánh TNTC với phá thai thất bại (độ nhạy 41%, độ đặc hiệu 86%). Inhibin A đã được đánh giá trong khoảng thời gian 48 giờ với độ chính xác báo cáo là 60% để chẩn đoán TNTC. Một nhóm khác xem xét hCG trong huyết thanh, P, inhibin A, inhibin pro- α C liên quan đến hoạt động miễn dịch và insulin giống yếu tố tăng trưởng gắn với protein-1 trong một nhóm 109 bệnh nhân PUL và thấy rằng mức độ inhibin A là thấp hơn đáng kể trong việc loại trừ thai chưa rõ vị trí nhưng không phân biệt TNTC và viIUP trong nhóm này. Ngược lại, một nhóm khác đã tìm thấy rằng inhibin A có độ nhạy 83% và độ đặc hiệu 79% để dự đoán TNTC trong một nhóm TNTC và thai phát triển trong tử cung với ngưỡng là 28,67 pg/ml và có độ chính xác cao nhất trong các đơn dấu chứng được nghiên cứu.

CÁC CHỈ SỐ VỀ SỰ HÌNH THÀNH MẠCH MÁU

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu

Được sử dụng như một chỉ dấu của TNTC, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) lần đầu tiên được nghiên cứu trong một nghiên cứu bệnh chứng ở bệnh nhân TNTC, viIUP và aiUP đã xác định ở nồng độ ≥ 200 pg/ml có độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 90% đối với dự đoán TNTC. Những phát hiện này đã được chứng thực bởi một nghiên cứu bệnh chứng. VEGF đã được đánh giá như là một phần tập hợp các dấu hiệu và ở mức $\geq 174,5$ pg/ml có độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 100% đối với TNTC. Các nhóm khác không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ VEGF trong TNTC, viIUP và aiUP; mặc dù một nghiên cứu thứ ba cho

thấy VEGF $\geq 28,24$ pg/ml có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 50% như một chất đơn đánh dấu.

Placenta-like growth factor

Một loạt các báo cáo cho thấy Placenta-like growth factor (PIGF) mRNA thấp trong tế bào lá nuôi phôi trong TNTC so với viIUP và aiUP. Một nguyên tắc sàng lọc dựa trên PIGF và tyrosine kinase FMS-like-1 (sFlt-1) cho rằng mức PIGF $> 15,73$ pg/ml có thể phân biệt viIUP ở những thai kỳ tiến triển với độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 67%, nhưng không thể phân biệt TNTC với aiUP một cách chính xác.

Các nghiên cứu về LIF mRNA dựa trên sự co bóp và chế tiết từ việc nuôi cấy tế bào mô đệm ống dẫn trứng dẫn đến giả thuyết cho rằng mức LIF sẽ khác biệt ở những người có thai làm tổ trong tử cung so với thai làm tổ ở ống dẫn trứng. Trong một nghiên cứu 40 bệnh nhân với chẩn đoán của TNTC, PUL, sẩy thai tự nhiên và phá thai có LIF $< 6,2$ pg/ml có độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 89% đối với TNTC. Tuy nhiên, nỗ lực xác định LIF đã mang lại kết quả trái ngược nhau. Hai nhóm không tìm thấy sự khác biệt đáng kể nồng độ huyết thanh LIF ở bệnh nhân TNTC so với viIUP. Trong khi một nhóm khác cho thấy có sự tăng LIF ở những bệnh nhân TNTC so với viIUP. Ngoài ra, không thể định lượng được nồng độ LIF trong huyết thanh của các trường hợp TNTC và viIUP. Sự khác biệt về kết quả của các nghiên cứu làm giới hạn vai trò của marker này trong chẩn đoán.

Glycodelin

Trong một nghiên cứu trên 169 phụ nữ trong ba tháng đầu của thai kỳ, mức glycodelin được phát hiện là thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân TNTC so với sẩy thai không trọn và viIUP. Có ba nhóm tìm ra giá trị của glycodelin huyết thanh trong tập hợp nhiều chỉ dấu: hai nhóm phát hiện ra rằng mức độ thấp hơn đáng kể

ở những bệnh nhân TNTC nhưng yếu hơn các dấu hiệu khác, trong khi nhóm khác không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ giữa TNTC và vIUP. Không có nghiên cứu so sánh TNTC với cả hai vIUP và aIUP.

Mucin-1

Mucin-1 là một glycoprotein bì mặt biểu mô hiện diện trong nội mạc tử cung và biểu mô ống dẫn trứng có liên quan tới sự tương tác túi phôi-nội mạc tử cung trong quá trình làm tổ. Mucin-1 hiện diện trong mô ống dẫn trứng giảm trong TNTC so với mang thai giả và các trường hợp không có thai.

Adrenomedullin

Adrenomedullin là hormone peptide thúc đẩy sự hình thành mạch máu nội mạc tử cung. Các nghiên cứu về biểu hiện adrenomedullin trong mô ống dẫn trứng cho thấy nồng độ thấp hơn ở những người có TNTC so với vIUP.

DẤU HIỆU CỦA PHẢN ỨNG VIÊM VÀ TỔN THƯƠNG CƠ

Để đánh giá dấu hiệu của phản ứng viêm, một nghiên cứu trên 72 phụ nữ cho thấy nồng độ IL-6, IL-8, và TNF- α cao hơn đáng kể ở những phụ nữ TNTC so với vIUP và aIUP. Nồng độ IL-8 >40 pg/ml có độ nhạy 82,4% và độ đặc hiệu 81,8% đối với TNTC. Trong một nghiên cứu khác, IL-6 cho thấy không có sự khác biệt giữa TNTC với vIUP, mặc dù IL-8 và TNF- α là thấp hơn đáng kể trong TNTC so với vIUP với độ chính xác dưới 60%. Nồng độ interleukin-10 và IL-11 không có sự khác biệt đáng kể trong một nhóm phụ nữ TNTC và vIUP. Nghiên cứu về CA-125 có sự mâu thuẫn, một số cho rằng nồng độ CA-125 tăng, số khác cho thấy giảm nồng độ và một số cho rằng không có sự khác biệt trong TNTC. Như vậy, mặc dù các dấu hiệu viêm có hứa hẹn về lý thuyết, sự biến đổi vốn có trong phản

ứng viêm hạn chế độ chính xác và nhất quán cần thiết để sử dụng trên lâm sàng.

Dấu hiệu của tổn thương cơ, bao gồm creatine kinase, chuỗi nặng myosin cơ trơn và myoglobin đã được xem xét cho chẩn đoán TNTC. Mặc dù một số nghiên cứu cho thấy mức độ kinase creatine tăng đáng kể trong TNTC so với vIUP. Dấu hiệu tổn thương cơ không được coi như dấu hiệu của TNTC trong các nghiên cứu tiếp theo. Cả hai myoglobin và chuỗi myosin không nói lên sự khác biệt về nồng độ trong TNTC so với vIUP. Dấu hiệu của tổn thương cơ có thể có nhiều khả năng để phát hiện thai ngoài tử cung sấp vỡ.

DẤU HIỆU VỀ VẬN CHUYỂN KÉM CỦA ỐNG DẪN TRỨNG

Bệnh ống dẫn trứng đã được biết như một yếu tố nguy cơ trong TNTC, nhưng cơ chế chính xác của khuynh hướng này chưa được hiểu đầy đủ ở cấp độ phân tử. Thay đổi trong tín hiệu paracrine, bất thường co bóp cơ trơn ở ống dẫn trứng, tín hiệu cytokine suy yếu và bệnh lý về sự hình thành mạch được cho là có liên quan đến TNTC. Bất thường trong hệ thống endocannabinoid cũng liên quan. Hai nghiên cứu cho thấy protein trong ống dẫn trứng của phụ nữ TNTC có mức anandamide cao và làm giảm biểu hiện thụ thể có liên quan đến TNTC.

BỘ XÉT NGHIỆM ĐA CHỈ SỐ

Vì quá trình thành lập và duy trì khả năng phát triển của một thai kỳ rất phức tạp, không có gì là bất ngờ khi không có một dấu hiệu duy nhất nào có thể chẩn đoán một cách chính xác về kết cục của thai chưa rõ vị trí. Do đó, qui trình chẩn đoán đã mở rộng để kết hợp các con đường khác nhau trong một bộ xét nghiệm đa chỉ số. Mặc dù khái niệm về đa chỉ số đồng thời không phải là mới, một phân tích thống kê hồi qui phức tạp



đã giúp các nhà điều tra khám phá sự tương tác hoặc hiệp đồng của bộ xét nghiệm đa chỉ số. Một nghiên cứu bệnh chứng trên 200 bệnh nhân TNTC hoặc viIUP đã tổng hợp được bộ bốn chất đánh dấu bao gồm: P, VEGF, inhibin A và activin A. Kết quả của phương pháp này có thể dự đoán TNTC với độ chính xác 100% ở những người có hCG <1.500 mIU/ml. Tiếp tục nghiên cứu so sánh alIUP là cần thiết để đánh giá đầy đủ khả năng chẩn đoán phân biệt của xét nghiệm.

PHÁT HIỆN CÁC CHẤT ĐÁNH DẤU SINH HỌC VÀ ĐỊNH HƯỚNG TƯƠNG LAI

Phát hiện các chất đánh dấu sinh học mới

Phải công nhận rằng bệnh sinh phức tạp của giai đoạn đầu mang thai không được hiểu đầy đủ, nghiên cứu protein cũng được khám phá như một phương pháp phát hiện dấu ấn sinh học. Một nghiên cứu gần đây sử dụng ba protein huyết thanh không nhãn được so sánh ở bệnh nhân TNTC và viIUP để xác định chín dấu ấn sinh học tiềm năng bao gồm ADAM-12, đồng dạng β -1 của họ glycoprotein, PAPP-A, protein nội mạc tử cung liên quan đến progestagen (PAEP hoặc glycodelin), và tiền thân somatomammotropin màng đệm (CSH1). Một nghiên cứu bệnh chứng sau đó xác nhận rằng ADAM-12 có thể phân biệt TNTC với viIUP (AUC 0,81), do đó, phương pháp này được công nhận để phát hiện dấu ấn sinh học mới. Phương pháp tương

tự đã được sử dụng để xác định fibronectin huyết thanh như một dấu ấn sinh học tiềm năng (AUC 0,64 cho tổng số nhóm) của nhóm khác, mặc dù nghiên cứu thêm là cần thiết trong một nhóm lớn hơn trong TNTC. Serum fibronectin cũng là một dấu ấn sinh học chẩn đoán TNTC (dữ liệu chưa công bố).

Các vấn đề trong phát triển chất đánh dấu sinh học

Trong khi các nghiên cứu tìm kiếm các dấu hiệu để dự đoán PUL vẫn đang được tiếp tục, còn đó một số thách thức cần được giải quyết. Đầu tiên, rất nhiều các chỉ dấu sinh học nghiên cứu sẽ thay đổi theo tuổi thai. Thứ hai, phải xem xét tác động của các bệnh lý khác trong thai kỳ, chẳng hạn như bệnh cao huyết áp và dị tật và cách thức mà các bệnh lý này có thể làm thay đổi các dấu ấn sinh học. Ngoài ra, một số chỉ dấu như progesterone, có thể thay đổi trong thai kỳ hỗ trợ sinh sản. Vì vậy, cần có những công cụ lâm sàng được nghiên cứu riêng với nhóm thai này.

Tóm lại, sự ra đời của các chất đánh dấu sinh học mới trong sản thai sớm có thể ảnh hưởng đáng kể đến can thiệp lâm sàng. Có một số chất hứa hẹn là dấu ấn sinh học để chẩn đoán phụ nữ có nguy cơ TNTC hoặc PUL. Một nhóm các chất đánh dấu sinh học có thể được phân lập từ các con đường sinh học và kết hợp với các chất đánh dấu từ các nghiên cứu. Cũng có thể kết hợp với các chỉ số đánh giá khả năng sống hoặc phản ánh vị trí làm tổ. Như vậy, chỉ dấu sinh học cuối cùng có thể hỗ trợ trong việc phân biệt vị trí thai, khả năng tồn tại hoặc khẳng định chất nào phục vụ tốt nhất cho phẫu thuật, điều trị nội hoặc theo dõi thai. Tuy nhiên, các dấu hiệu được xem xét này không dễ dàng để áp dụng lâm sàng và cần được xác nhận trong các nhóm tiềm năng đại diện của TNTC, viIUP, alIUP và PUL. Mặc dù đã có những tiến bộ trong phát hiện và kiểm chứng, vẫn còn nhiều việc phải thực hiện trước khi một chất đánh dấu được đưa vào sử dụng độc lập trên lâm sàng.



CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ THAI NGOÀI TỬ CUNG BẰNG METHOTREXATE

Methotrexate treatment of tubal and interstitial ectopic pregnancy

Tulandi Togas MD, MHCM

This topic last updated: Aug 21, 2013. [Http://www.uptodate.com/contents/methotrexate-treatment-of-tubal-and-interstitial-ectopic-pregnancy](http://www.uptodate.com/contents/methotrexate-treatment-of-tubal-and-interstitial-ectopic-pregnancy)

BS. Phạm Thị Phương Anh

Methotrexate (MTX) dùng trong điều trị thai ngoài tử cung (TNTC) kể từ năm 1980. Theo nghiên cứu của Van Den Eeden SK, Obstet Gynecol (2005), khoảng 35% trường hợp TNTC đủ tiêu chuẩn điều trị bằng MTX. Do siêu âm thường qui được thực hiện sớm ở các trường hợp có thai sau điều trị hiếm muộn nên TNTC thường được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Các nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ điều trị thành công trong những trường hợp thỏa tiêu chuẩn dùng MTX đạt gần 90%. MTX được bài tiết nhanh qua thận với tốc độ là 90% liều tĩnh mạch trong vòng 24 giờ. MTX liều thấp

dùng trong điều trị TNTC (50 mg/m^2 hoặc 1 mg/kg), liều cao MTX ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$) dùng điều trị các bệnh lý ác tính.

TIÊU CHUẨN ĐIỀU TRỊ METHOTREXATE

- Tình trạng huyết động học ổn định.
- Có thể tuân thủ quá trình điều trị và theo dõi.
- Beta-hCG $\leq 5.000 \text{ mIU/ml}$.
- Không có hoạt động của tim thai.

- Kích thước khối thai ngoài <3-4cm (đây không phải là yếu tố độc lập dự đoán điều trị MTX thành công).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ METHOTREXATE

- Tình trạng huyết động học không ổn định.
- Có dấu hiệu khối TNTC sắp vỡ (đau bụng nhiều và kéo dài, dịch cùng đồ >300ml).
- Bất thường về chức năng gan, thận, huyết học.
- Suy giảm miễn dịch, bệnh phổi đang tiến triển, loét dạ dày tá tràng.
- Tình trạng quá mẫn cảm với MTX.
- TNTC kèm với thai trong tử cung.
- Đang cho con bú.
- Không đủ điều kiện tuân thủ quá trình điều trị và theo dõi.

Trong trường hợp suy chức năng thận, dù chỉ một liều MTX có thể dẫn đến tử vong và các biến chứng nghiêm trọng khác như hội chứng nguy ngập hô hấp cấp (ARDS), hoại tử ruột, ức chế tủy xương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH TƯƠNG ĐỐI

Nồng độ beta-hCG cao

Đây là yếu tố quan trọng nhất liên quan đến việc điều trị thất bại. Các trường hợp TNTC có nồng độ beta-hCG >5.000 mIU/ml thường cần điều trị nhiều đợt MTX hoặc thất bại. Một tổng quan hệ thống các nghiên cứu quan sát trên 503 trường hợp TNTC có nồng độ beta-hCG ban đầu <5.000 mIU/ml (nhóm I) và >5.000 mIU/ml (nhóm II). Kết quả tỉ lệ thất bại điều trị MTX phác đồ đơn liều của nhóm II cao hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê ($OR=5,5$; 95% CI 3,0-9,8). Tỉ lệ thất bại ở các trường hợp có nồng độ beta-hCG 5.000-9.999 mIU/ml cao hơn có ý nghĩa so với những trường hợp có nồng độ beta-hCG 2.000-4.999 mIU/ml ($OR=3,8$; 95% CI 1,2-12,3).

Phác đồ đa liều không được đánh giá trong nghiên cứu này.

Có hoạt động của tim thai

Trong một phân tích gộp, sự hiện diện của tim thai trong khối thai ngoài có liên quan đến thất bại điều trị có ý nghĩa thống kê ($OR=9,1$; 95% CI 3,8-22,0).

Kích thước khối thai ngoài

Mặc dù kích thước khối thai ngoài thường là tiêu chuẩn loại trừ trong điều trị bằng MTX, nhưng điều này chỉ dựa vào một vài nghiên cứu nhỏ với kết quả và qui trình nghiên cứu không ổn định.Thêm vào đó, người ta không biết hình ảnh trên siêu âm là kích thước khối thai ngoài thật sự hay khối thai có máu tụ xung quanh. Ngoài ra, không có mối liên hệ giữa kích thước khối thai ngoài và nồng độ beta-hCG.

Dịch cùng đồ

Dịch cùng đồ có thể là máu, tuy nhiên, không có nghĩa là khối TNTC đã vỡ mà có thể là khối thai sẩy qua loa vòi. Chỗ dịch cùng đồ phát hiện có máu trong 70-83% trường hợp TNTC, nhưng chỉ có 50-62% có TNTC vỡ thật sự.

Các yếu tố khác

Các yếu tố khác có thể liên quan đến việc thất bại điều trị như: khối thai ngoài có yolk sac, đã điều trị acid folic liều cao trước đó, nồng độ beta-hCG tăng hoặc giảm chậm kéo dài sau điều trị. Cần có thêm nhiều nghiên cứu để khẳng định những điều này.

CÁC PHÁC ĐỒ SỬ DỤNG METHOTREXATE

MTX có thể sử dụng đường toàn thân (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, uống) hoặc tiêm trực tiếp vào khối thai ngoài.

Trong đó, tiêm bắp là đường thông dụng nhất, tiêm MTX vào khối thai ngoài ít dùng hơn do phụ thuộc nhiều vào người làm thủ thuật và không thực tiễn khi điều trị bằng phương pháp nội soi đã phát triển. Vì thế, đối với những trường hợp không đủ điều kiện kinh tế và có nguy cơ cao phải phẫu thuật nội soi, nên được điều trị triệt để ngay từ đầu. Một tổng quan hệ thống nhận thấy việc tiêm MTX trực tiếp vào khối thai có tỉ lệ thành công cao hơn sử dụng đường toàn thân nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, cả hai phương pháp này đều có tỉ lệ TNTC lặp lại hoặc thai trong tử cung là như nhau.

Hiệu quả điều trị MTX đơn liều so với đa liều: hiện tại,

các nhà nghiên cứu khuyến khích nên chọn phác đồ MTX đơn liều so với đa liều. Tỉ lệ tiêu khối thai ngoài được báo cáo trong y văn là như nhau ở cả hai phác đồ, khoảng 90%. Trong khi đó, phác đồ MTX đơn liều tỏ ra kinh tế hơn, cần ít thời gian theo dõi, không cần sử dụng acid folinic như phác đồ đa liều. Ngoài ra, khi dùng phác đồ MTX đa liều, người ta ghi nhận có nhiều tác dụng phụ hơn. Một tổng quan hệ thống gồm 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh hiệu quả của việc điều trị MTX phác đồ đơn liều so với phác đồ đa liều cố định. Kết quả, tỉ lệ điều trị thành công ở cả 2 phác đồ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (89-91% ở phác đồ đơn liều và 86-93% ở phác đồ đa liều).

gia đình hạnh phúc





TIÊM NGỪA CÚM TRONG THAI KỲ LÀ AN TOÀN VÀ CẢI THIỆN KẾT QUẢ SẢN KHỎA

Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes

Legge Alexandra, Dodds Linda, MacDonald Noni E, Scott Jeffrey, McNeil Shelly

CMAJ 2014. doi:10.1503/cmaj.130499

ThS. Hồ Mạnh Tường

Nghiên cứu vừa công bố vào ngày 06/01/2014 trên Canadian Medical Association Journal cho thấy các sản phụ được tiêm ngừa cúm trong khi mang thai có thể ít bị sinh non tháng và trẻ sinh ra ít bị nhẹ cân hơn so với trường hợp sản phụ không tiêm ngừa cúm. Nghiên cứu cho thấy tiêm ngừa cúm trong thai kỳ là an toàn, có lợi cho người mẹ và cải thiện kết quả sản khoa và sơ sinh.

Nhóm nghiên cứu của Đại học Dalhousie (Canada) thực hiện một nghiên cứu hồi cứu dựa vào phân tích cơ sở dữ

liệu chu sinh tại Nova Scotia, Canada trên tất cả các sản phụ sinh con sống hoặc thai lưu từ ngày 01/11/2010 đến ngày 31/03/2012. Số liệu từ 12.223 sản phụ sinh trong thời gian này được nhóm nghiên cứu phân tích. Trong đó, có 1.958 sản phụ được tiêm ngừa cúm trong thời gian mang thai, chiếm tỉ lệ 16%.

Kết quả phân tích chưa hiệu chỉnh cho thấy các sản phụ có tiêm ngừa có tỉ lệ sinh non thấp hơn nhóm không tiêm ngừa ($OR=0,75$; 95% CI 0,60-0,93) và tỉ lệ sinh trẻ nhẹ cân cũng thấp hơn ($OR=0,71$; 95% CI 0,54-0,92).

Kết quả gần như tương đương sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu như: tuổi mẹ, BMI, hút thuốc, giới tính trẻ.

Mặc dù cơ chế cải thiện kết quả sản khoa ở những sản phụ tiêm ngừa chưa được chứng minh, các tác giả cho rằng việc không bị nhiễm virus trong thai kỳ đã làm giảm sản sinh các yếu tố phát sinh từ quá trình viêm nhiễm – có tác dụng kích hoạt sinh non.

Các tác giả kết luận rằng kết quả của nghiên cứu góp phần cung cấp thêm bằng chứng cho thấy việc tiêm ngừa cúm trong khi mang thai không chỉ có lợi cho sức khỏe sản phụ mà còn có thể ảnh hưởng tích cực đến kết quả sản khoa. Ngoài ra, các kháng thể tạo ra có thể truyền qua nhau và giúp bảo vệ bản thân trẻ sau khi sinh.

Hiện nay, hướng dẫn của Canada và Tổ chức Y tế Thế giới đều khuyến cáo nên tiêm ngừa cho sản phụ và có thể tiêm vào bất cứ giai đoạn nào của thai kỳ. CDC (Hoa Kỳ) cũng khuyến cáo tiêm ngừa vaccine cúm đã bắt đầu cho sản phụ. Các tác giả cho rằng ngay cả ở Hoa Kỳ và Canada, sự thiếu hiểu biết về nguy cơ khi bị cúm trong lúc mang thai và lo ngại về ảnh hưởng của vaccine lên thai nhi là những yếu tố khiến phụ nữ không đi tiêm ngừa khi mang thai. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy hướng dẫn của nhân viên y tế đóng vai trò quan trọng trong việc tăng tỉ lệ sản phụ được tiêm ngừa vaccine cúm.

Ở Việt Nam, việc tiêm ngừa cúm cho sản phụ chưa được quan tâm. Thậm chí, nhiều bác sĩ và nhân viên y tế không biết rằng có thể tiêm ngừa cúm trong khi mang thai. Thật ra, sản phụ có thể tiêm ngừa cúm vào bất cứ thời điểm nào trong thai kỳ. Cần biết rằng từ tháng 11/2012, Tổ chức Y tế Thế giới đã chính thức khuyến cáo việc triển khai tiêm ngừa cúm rộng rãi cho sản phụ càng sớm càng tốt và có thể tiêm ở bất cứ tuổi thai nào. Nhân viên y tế cần cập nhật các thông tin mới để hướng dẫn và tư vấn cho các sản phụ để tiêm ngừa phù hợp.

Ban Biên tập

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (*Chủ biên*)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

ThS. Hồ Mạnh Tường

Ban Thư ký

BS. Huỳnh Thị Tuyết

Âu Thụy Kiều Chính

Vũ Thị Hà

Nguyễn Ngọc Linh Phượng

Phạm Thị Thu Hiền

Văn phòng HOSREM

- HAN building (lầu 2),

số 301 Trần Hưng Đạo, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3507 9308 - 0933 456 650

- 84T/8 Trần Đình Xu, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3920 9559 | Fax: (08) 3920 8788

hosrem@hosrem.vn

www.hosrem.org.vn

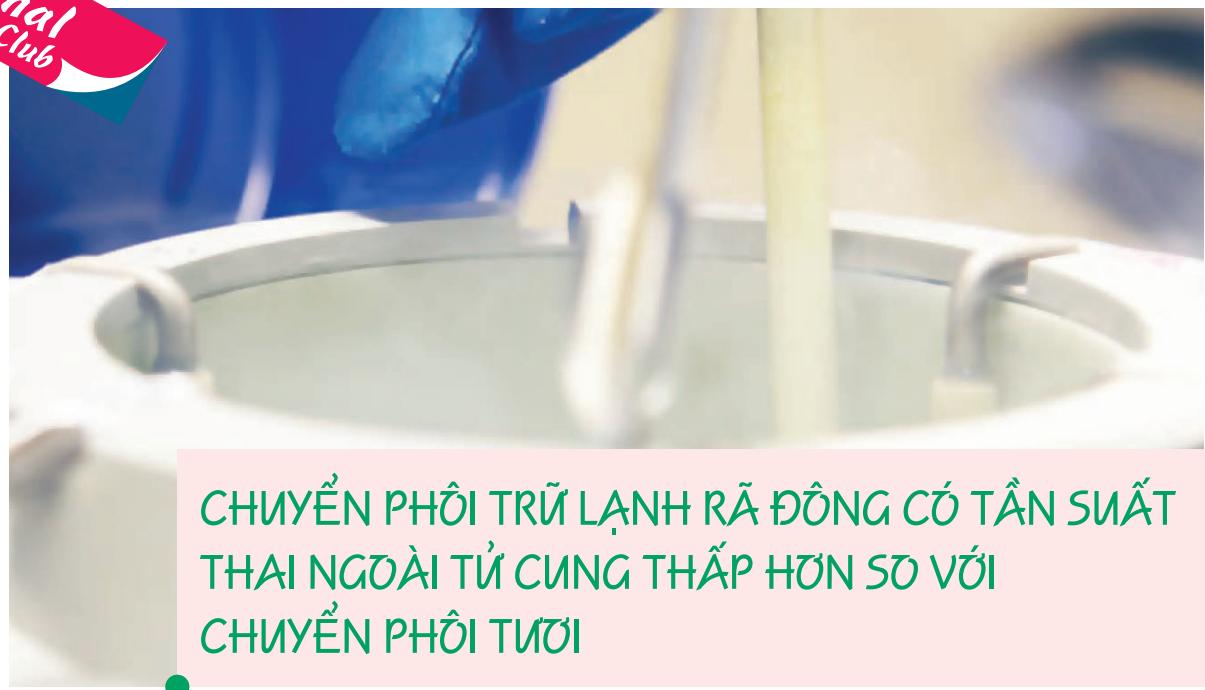
“Y học sinh sản” là nội san chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của “Y học sinh sản” mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

“Y học sinh sản” xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, những góp ý của hội viên và độc giả cho nội san.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

© HOSREM 2014



CHUYỂN PHÔI TRỮ LẠNH RÃ ĐÔNG CÓ TẦN SUẤT THAI NGOÀI TỬ CUNG THẤP HƠN SO VỚI CHUYỂN PHÔI TƯƠI

Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy

Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aquirre M, Hudson C

Fertil Steril 2012 Dec; 98(6):1490-1494. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1136. Epub 2012 Aug 25

ThS. Nguyễn Khánh Linh

Trong thời gian gần đây, chuyển phôi trữ lạnh ngày càng chiếm nhiều sự quan tâm của các nhà hỗ trợ sinh sản: không chỉ bởi góp phần tiết kiệm chi phí điều trị, tăng tỉ lệ thai cộng dồn, mà còn bởi chuyển phôi trữ đã chứng minh được ưu thế vượt trội về độ an toàn cho mẹ và trẻ sơ sinh qua các nghiên cứu phân tích gộp với cỡ mẫu lớn. Về phía mẹ: sẽ hoàn toàn không có quá kích buồng trứng trong chuyển phôi trữ, tỉ lệ xuất huyết trong thai kỳ cũng thấp hơn đáng kể. Đối với trẻ: tỉ lệ sinh non, sinh cực non, thai

nghé cân hoặc nhỏ so với tuổi thai, cũng như tử vong chu sinh đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chuyển phôi tươi.

Một kết cục khác cũng đang được quan tâm giữa chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ lạnh là tần suất thai ngoài tử cung. Nhiều nghiên cứu cho thấy tần suất thai ngoài tử cung ở những thai kỳ được hỗ trợ sinh sản có thể cao gấp 2 lần so với thai tự nhiên. Nhiều giả thuyết được đưa ra, bao gồm các yếu tố



khách quan từ phía bệnh nhân vô sinh như: bất thường vòi trứng, cấu trúc tử cung hay các yếu tố từ điều trị như: kích thích buồng trứng làm tăng nồng độ estradiol, dẫn đến tăng cơn co tử cung, tăng nồng độ progesterone dẫn đến rối loạn hoạt động của nhung mao vòi trứng.

Với những giả thuyết về tác động của quá trình kích thích buồng trứng lên khả năng thai ngoài tử cung, nhiều tác giả cũng đã so sánh tần suất thai ngoài tử cung của nhóm được chuyển phôi ngay chu kỳ kích thích buồng trứng và nhóm được chuyển phôi trữ lạnh với nồng độ hormone khá gần với sinh lý. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có nghiên cứu phân tích gộp nào kết luận được liệu tần suất thai ngoài tử cung có khác biệt khi chuyển phôi trữ so với khi chuyển phôi tươi hay không.

Bruce S. Shapiro là một trong những tác giả nghiên cứu rất nhiều về chuyển phôi trữ lạnh. Tỉ lệ thai diễn tiến ở trung tâm của ông trên những bệnh nhân được trữ phôi toàn bộ và chuyển phôi blastocyst trữ lạnh luôn dao động quanh con số 70% – một tỉ lệ đáng mơ ước của nhiều trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm trên toàn thế giới. Năm 2012, trên Tạp chí Fertility and Sterility, tác giả và cộng sự cũng đã báo cáo một nghiên cứu về tần suất thai ngoài tử cung của chuyển phôi trữ lạnh rã đông so với chuyển phôi tươi. Tác giả cho biết bản thân quá trình kích thích buồng trứng có thể liên quan đến sự gia tăng tần suất thai ngoài tử cung ở những bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm và chuyển phôi tươi, trong khi đó, chuyển phôi

trữ lạnh sẽ giúp làm giảm có ý nghĩa tần suất này.

Đây là một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu được tiến hành trên 2.150 chu kỳ chuyển phôi blastocyst, trong đó, có 1.460 chu kỳ chuyển phôi tươi và 690 chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh, tất cả đều từ trứng tự thân. Trứng được trữ ở giai đoạn 2PN, rã đông và nuôi cấy đến giai đoạn blastocyst để chuyển trong thời gian nghiên cứu 8 năm 2004-2011.

Kết cục chính của nghiên cứu là tỉ lệ thai ngoài tử cung thấy được qua hình ảnh học và thai không rõ vị trí tồn tại kéo dài. Thai ngoài tử cung được chẩn đoán khi siêu âm thấy hình ảnh túi thai ngoài tử cung, còn thai không rõ vị trí được xác định khi nồng độ β-hCG tăng dần nhưng không thấy được túi thai trong hay ngoài tử cung trên siêu âm. Những trường hợp thai không rõ vị trí được điều trị bằng methotrexate.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: tỉ lệ thai ngoài tử cung thấy được qua hình ảnh học là 1,5% trong chuyển phôi tươi, trong khi đó, tỉ lệ này là 0% đối với phôi trữ lạnh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ thai không rõ vị trí lần lượt là 2,5% và 0,3% trong hai nhóm, sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê (nguy cơ tương đối là 7,3; khoảng tin cậy 95% là 1,7-31).

Các phát hiện này tương tự với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Clayton và cộng sự (2006), Ishihara và cộng sự (2011), và một lần nữa cho thấy rằng giả thuyết kích thích buồng trứng làm tăng nguy cơ thai ngoài tử cung có thể đúng. Tuy nhiên, đây là một nghiên cứu hồi cứu nên cũng còn nhiều hạn chế. Cần nhiều nghiên cứu với phương pháp chặt chẽ hơn nữa để khảo sát về vấn đề này. Nếu thực sự tần suất thai ngoài tử cung thấp hơn có ý nghĩa trong chuyển phôi trữ lạnh so với chuyển phôi tươi, phát hiện này sẽ góp thêm một lợi điểm nữa cho chuyển phôi trữ lạnh. Với nhiều lợi điểm như hiện nay, dự đoán chuyển phôi trữ lạnh có khả năng thay thế 100% chuyển phôi tươi trong vòng một thập kỷ tới.