

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 57

Thai lạc chỗ



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 57 – QUÝ I/2021

THAI LẠC CHỖ

- 04 Thai lạc chỗ: cập nhật phân loại và chẩn đoán
Hồ Ngọc Lan Nhi, PGS. TS. Vương Thị Ngọc Lan
- 10 Phân biệt thai ngoài tử cung đoạn kẽ, thai góc tử cung và thai ở sừng tử cung
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng và cộng sự
- 15 Một số cơ chế phân tử liên quan đến tình trạng thai lạc chỗ tại vòi trứng
ThS. Võ Như Thanh Trúc
- 20 Vai trò của đại thực bào trong cơ chế bệnh sinh thai ngoài tử cung
ThS. BS. Trần Doãn Tú
- 23 Các chất chỉ điểm sinh học trong thai ngoài tử cung hiện tại và tương lai
ThS. BS. Trần Thị Ngọc Bích
- 30 Phân biệt các trường hợp thai làm tổ gần vị trí nối tử cung với vòi tử cung
ThS. BSNT. Lê Quang Đò, PGS. TS. Lê Hoàng
- 34 Thai đoạn kẽ
ThS. BSNT. Dương Văn Sang, GS. TS. Cao Ngọc Thành
- 38 Thai bám sẹo mổ lấy thai: các biện pháp quản lý hiện nay
BS. CKI Trần Nguyễn Phương An và cộng sự
- 44 Thai ở cổ tử cung
BSNT. Nguyễn Thị Kim Mai và cộng sự
- 49 Thai ống cổ tử cung: ca lâm sàng tổng quan chẩn đoán và điều trị
ThS. BS. Lê Nam Hùng và cộng sự
- 54 Thai lạc chỗ ở cổ tử cung và mối liên quan đến hỗ trợ sinh sản
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lý Thiện Trung
- 58 Những yếu tố tiên đoán thành công của methotrexate trong điều trị thai ngoài tử cung
BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 63 Phẫu thuật nội soi trong thai bám vết mổ cũ: triển vọng và thách thức
BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 67 Thai ngoài tử cung đồng thời với thai trong tử cung
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 70 Tử cung một sừng và thai ở sừng tử cung chột
BS. Nguyễn Đức Minh Quân và cộng sự
- 74 Nhân một trường hợp thai trong ổ bụng chẩn đoán và phẫu thuật tại bệnh viện Sản Nhi An Giang
BS. Mai Tấn Đạt, BS. CKII Hồ Thái Phong
- 78 Thai ngoài tử cung và các yếu tố liên quan đến chuyển phôi trong hỗ trợ sinh sản
CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ và cộng sự
- 82 Thai ngoài tử cung: những vị trí hiếm gặp
BS. Vũ Quốc Hùng, ThS. BS. Hà Tố Nguyễn
- 93 Sinh chọn lọc trước 39 tuần có đáng không?
BS. CKI Trần Thế Hùng
- 96 Kích hoạt nang noãn nguyên thủy (In vitro Activation – IVA): hướng ứng dụng mới trong điều trị hỗ trợ sinh sản
ThS. Huỳnh Trọng Kha, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh

101 *Hỏi – đáp tình huống lâm sàng*

104 *Journal Club*

Đáp ứng tạo kháng thể sau tiêm ngừa vắc xin ở trẻ sinh non

Khởi phát chuyển dạ bằng Foley và nguy cơ sinh non trong thai kỳ kế tiếp: kết quả của nghiên cứu nối tiếp hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (PROBAAT-1 và PROBAAT-2)

❧ Mời viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 59 – Quý III/2021
Chủ đề “**Bệnh truyền nhiễm và thai kỳ**”
Vui lòng nộp bài trước 30/05/2021



Y học sinh sản tập 60 – Quý IV/2021
Chủ đề “**Tiền sản giật – Sản giật**”
Vui lòng nộp bài trước 30/08/2021

CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG THAI NGOÀI TỬ CUNG HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

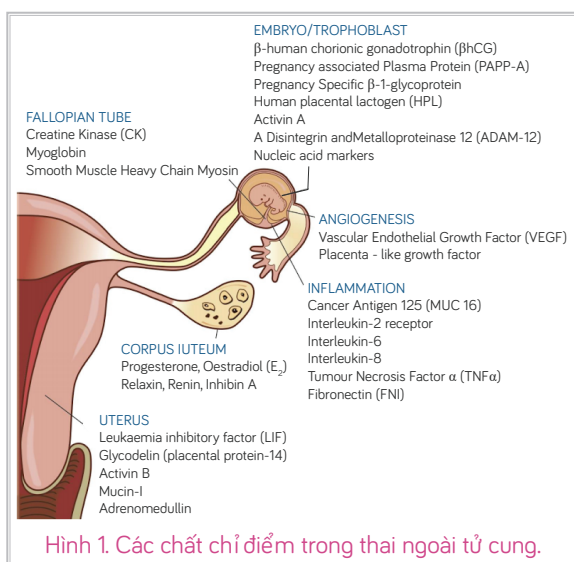
ThS. BS. Trần Thị Ngọc Bích

Trường Đại học Y Dược Huế

GIỚI THIỆU

Thai ngoài tử cung là hiện tượng trứng được thụ tinh và làm tổ ngoài buồng tử cung. Đây là một bệnh phổ biến trong cấp cứu sản khoa và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong mẹ trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tỷ lệ thai ngoài tử cung xảy ra ở 1 – 2% số trường hợp mang thai tại các nước phát triển và tỷ lệ này cao hơn nhiều ở các nước đang phát triển.

Triệu chứng của thai ngoài tử cung đa dạng, không phải lúc nào cũng điển hình. Những triệu chứng giai đoạn đầu có thể chồng lấp với các triệu chứng ở thai nghén bình thường hay dọa sảy thai, gây khó khăn trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Nếu chỉ dựa vào dấu hiệu lâm sàng, khi có quyết định điều trị thì đã muộn, gây ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và khả năng sinh sản ở phụ nữ còn nguyện vọng sinh con. Vì thế, cận lâm sàng đóng vai trò quan trọng không thể thiếu trong chẩn đoán sớm thai ngoài tử cung.



Hình 1. Các chất chỉ điểm trong thai ngoài tử cung.

Đến nay, hơn 20 dấu ấn sinh học huyết thanh đã được xác định cho phép chẩn đoán sớm thai ngoài tử cung và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe.

CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN PHÔI THAI

Các chất chỉ điểm của chức năng nguyên bào nuôi bất thường

Đây là các phân tử được tiết ra từ hoàng thể. Trong trường hợp thai làm tổ ngoài tử cung sẽ có động học phát triển bất thường, có thể phản ánh chức năng nguyên bào nuôi bị rối loạn.

β hCG (Human chorionic gonadotropin)

Nó là một hormone glycoprotein được sản xuất bởi nguyên bào nuôi có chức năng duy trì thể vàng. Hiện tại, β hCG là dấu ấn sinh học duy nhất được sử dụng trên lâm sàng trong chẩn đoán thai ngoài tử cung.

Nếu giá trị β hCG ban đầu thấp hơn giá trị ngưỡng phân biệt hoặc không có bằng chứng rõ ràng bị thai ngoài tử cung thì nên định lượng β hCG sau 48 giờ. Điều này ngăn chặn việc sử dụng methotrexate không cần thiết và tránh gây hại cho những trường hợp đa thai bình thường. Thông thường, mức β hCG dự kiến sẽ tăng ít nhất 66% trong 48 giờ với khoảng tin cậy 85%, 15% các trường hợp mang thai bình thường nằm ngoài phạm vi này. Nếu mức β hCG ban đầu nhỏ hơn 1.500 mIU/ml hoặc từ 1.500 – 3.000 mIU/ml hoặc lớn hơn 3.000 mIU/ml, thì mức tăng dự đoán sau 48 giờ tương ứng là 49%, 40% và 33%.

Trong thai kỳ tiến triển bình thường, Barnhart và cộng sự (2004) đã báo cáo mức tăng tối thiểu của nồng độ β hCG là 53% trong 48 giờ. Ngoài

ra, Seeber và các cộng sự (2006) nhận thấy mức tăng tối thiểu nồng độ β hCG là 35% trong 48 giờ. Với trường hợp đa thai, theo tác giả Chung và cộng sự (2006), tỷ lệ tăng dự đoán này cũng được dự đoán tương tự. Tuy nhiên, Silva và các đồng nghiệp (2006) chỉ ra rằng 1/3 phụ nữ mang thai ngoài tử cung sẽ tăng 53% sau 48 giờ. Sau sẩy thai tự nhiên, tỷ lệ giảm từ 21 – 35% sau 48 giờ và 68 – 84% sau 7 ngày. Lưu ý, sự sụt giảm phụ thuộc vào mức β hCG ban đầu, nếu giá trị ban đầu β hCG cao hơn thì sự sụt giảm sẽ nhanh hơn. Trong nghiên cứu của Butts và cộng sự (năm 2013) đã tìm thấy tỷ lệ giảm mạnh hơn, dao động 35 – 50% sau 48 giờ và 66 – 87% sau 7 ngày với giá trị β hCG ban đầu từ 250 – 5.000 mIU/ml. Một nghiên cứu lớn đã chỉ ra rằng nếu giảm 85% trong vòng 4 ngày hoặc giảm 95% trong 7 ngày thì nguy cơ mang thai ngoài tử cung dường như là 0. Tỷ lệ giảm dự kiến này có thể giúp phát hiện những thai phụ có nguy cơ mang thai ngoài tử cung và đảm bảo theo dõi chặt chẽ hơn cũng như định hướng can thiệp.

Activin A

Activin A là một glycoprotein dimer của họ TGF- β , có vai trò trong việc xâm nhập nguyên bào nuôi. Một nghiên cứu của Florio và cộng sự cho thấy mức activin A ở ngưỡng giới hạn $\leq 0,37$ ng/mL có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99,6% để chẩn đoán thai ngoài tử cung. Rausch và cộng sự đã tìm thấy activin A có độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 72% như một dấu ấn đơn lẻ trong một nhóm bệnh nhân thai ngoài tử cung. Daponte và cộng sự cũng quan sát thấy nồng độ activin A thấp hơn đáng kể ở phụ nữ thai ngoài tử cung và phụ nữ sẩy thai, so với thai trong buồng tử cung, và báo cáo rằng ở giá trị ngưỡng 505 pg/mL, activin A có độ nhạy 87,9% và độ đặc hiệu 100% để phân biệt thai ngoài tử cung với thai còn sống. Ngược lại, trong một số nghiên cứu khác cho rằng activin A không được tìm thấy hữu ích trong việc chẩn đoán thai ngoài tử cung. Tương tự, Elito và cộng sự đã chứng minh rằng mức activin A không thể phân biệt giữa thai ngoài tử cung với thai trong tử cung bình thường khi siêu âm qua đầu dò âm đạo phát

hiện khối cạnh tử cung. Do đó, việc xác nhận dấu ấn sinh học này trong một nhóm thuần tập lớn hơn sẽ được khuyến khích trước khi sử dụng là công cụ chẩn đoán.

Protein huyết tương A liên quan đến thai kỳ (PAPP-A)

PAPP-A là một glycoprotein do nguyên bào nuôi tạo ra. Thông thường, PAPP-A được điều chỉnh bởi nồng độ progesterone, giúp thúc đẩy khả năng kết dính và tăng sinh của các tế bào nguyên bào nuôi. Nó đã được nghiên cứu rộng rãi và được sử dụng như một chỉ điểm để sàng lọc thể lệch bội ở quý I. Theo Mueller và cộng sự nhận thấy mức độ PAPP-A giảm ở bệnh nhân mang thai ngoài tử cung khi so sánh với thai trong tử cung bình thường. Ngoài ra, tác giả Dumps và cộng sự nhận thấy ngưỡng giới hạn dưới 14,3 ng/ml có độ nhạy 64,5% với độ đặc hiệu 99% đối với thai nghén thất bại. Nhưng mức độ này được tìm thấy thấp hơn trong các trường hợp sẩy thai làm cho sự phân biệt giữa thai ngoài tử cung và thai lưu, sẩy thai không có ý nghĩa. Mặt khác, theo Ugurlu, Daponte và cộng sự nhận thấy rằng PAPP-A có thể phân biệt thai kỳ bất thường với thai sống trong tử cung bình thường. Do sự không nhất quán trong các kết quả nghiên cứu nên cần phải nghiên cứu điểm đánh dấu này chi tiết hơn.

RNA vi mô nhau thai

MicroRNAs (miRNA) là các RNA nhỏ không mã hóa (chứa khoảng 21 – 24 nucleotide) found ở thực vật, động vật và một số vi rút, và đã nổi lên như những cơ quan điều hòa biểu hiện gen tổng thể đại diện cho một cách khác để kiểm soát sự ổn định và dịch mã. Cho đến nay, hơn 1.000 miRNA của người đã được xác định, mỗi miRNA có khả năng kiểm soát hàng trăm gen mục tiêu, trong khi một số trong số chúng chịu trách nhiệm điều chỉnh các sự kiện sinh lý quan trọng, bao gồm chức năng và sự phát triển của nhau thai. Một số miRNA trong huyết thanh đã được đề xuất như là dấu ấn sinh học tiềm năng của nhiều bệnh, bao gồm cả thai ngoài tử cung. Ít nhất 31 microRNA biểu hiện từ nhau thai đã được phân lập với nhiều chức năng khác nhau

trong việc điều hòa gen. Theo Zhao và cộng sự đã phát hiện ra rằng microRNA miR-323-3p ở bệnh nhân thai ngoài tử cung thấp hơn so với những bệnh nhân có thai bình thường, độ nhạy 30% và độ đặc hiệu là 90% trong chẩn đoán thai ngoài tử cung^[53]. Đây là một lĩnh vực khám phá đầu ấn sinh học đầy hứa hẹn khác với các nghiên cứu sâu hơn đang được tiến hành.

Các chất chỉ điểm

của chức năng hoàng thể bất thường

Đây là những dấu hiệu để đánh giá chức năng hoàng thể bằng cách xét nghiệm các sản phẩm tiết ra từ buồng trứng. Vì chức năng liên tục của hoàng thể là cần thiết cho việc duy trì thai kỳ sớm, các chức năng này có thể chưa tối ưu trong thai ngoài tử cung và có thể sử dụng chẩn đoán.

Progesterone

Progesterone của mẹ ban đầu được sản xuất bởi hoàng thể, sau đó là nhau thai, và đảm bảo sự phát triển phù hợp của nội mạc tử cung, tăng trưởng tử cung, cung cấp đủ máu cho tử cung và chuẩn bị cho tử cung để chuyển dạ.

Các nghiên cứu trước đó cho thấy rằng mức progesterone huyết thanh có thể được sử dụng để chẩn đoán thai ngoài tử cung và xác định khả năng mang thai trong tử cung. Tuy nhiên, mức độ progesterone ở tất cả các thai kỳ có thể khác nhau rất nhiều. Có những ngưỡng progesterone có thể giúp đánh giá bệnh nhân có thai không rõ nguyên nhân. Mức progesterone $\geq 25\text{mg/ml}$ liên quan đến khả năng mang thai trong tử cung vì chỉ 1–2% các trường hợp mang thai ngoài tử cung sẽ có mức độ này. Nếu những trường hợp thai ngoài tử cung có giá trị progesterone vượt quá ngưỡng này, nó thường liên quan đến hoạt động của tim thai và có thể xác định được trên siêu âm. Mức progesterone huyết thanh $< 5\text{mg/ml}$ có liên quan đến thai nghén thất bại, các trường hợp thai trong tử cung nằm dưới ngưỡng này ít hơn 1%. Một phân tích tổng hợp gần đây của 26 nghiên cứu thuần tập, bao gồm 9436 phụ nữ mang thai đã quan sát thấy rằng ở giá trị giới hạn từ 3,2 đến 6 ng/ml progesterone dự đoán một thai kỳ thất bại với độ nhạy 74,6% và độ đặc hiệu là 98,4%, mặc dù nó không thể phân

biệt thai ngoài tử cung với các thai nghén bất thường khác. Kết quả tương tự được quan sát bằng phân tích tổng hợp được thực hiện bởi Mol và cộng sự với ngưỡng progesterone $< 5\text{ng/ml}$. Trong một nghiên cứu của El Brishry và cộng sự (2008), kết quả cho thấy nồng độ progesterone $< 16\text{ng/ml}$ giúp dự đoán thai ngoài tử cung với độ nhạy là 44,4% và độ đặc hiệu là 60%. Trong những nghiên cứu khác, giá trị progesterone $> 25\text{mg/ml}$ giúp loại trừ thai ngoài tử cung với độ nhạy 92%. Ngược lại, giá trị progesterone $< 5\text{ng/ml}$ chỉ được tìm thấy trong 0,3% thai trong tử cung tiến triển bình thường. Do đó, khi progesterone dưới 5 ng/ml giúp gợi ý thai ngưng tiến triển trong tử cung hoặc thai ngoài tử cung. Tuy nhiên, những trường hợp được hỗ trợ sinh sản có thể liên quan mức progesterone cao hơn bình thường.

Oestradiol

Oestradiol (E2) là một steroid quan trọng khác được tiết ra từ hoàng thể của thai kỳ để đáp ứng với hCG và nồng độ của nó biến động trong thai kỳ. Guillaume và cộng sự đã cho rằng tất cả bệnh nhân bị thai ngoài tử cung đều có mức E2 dưới 650 pg/ml với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99%. Tuy nhiên, Witt và cộng sự không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt nào về E2 huyết thanh ở những phụ nữ bị thai ngoài tử cung được so sánh với những phụ nữ có thai trong tử cung. Mặt khác, Mantzavinos và cộng sự đã báo cáo rằng nồng độ E2 tăng liên tục ở những thai kỳ phát triển bình thường, trong khi ở thai ngoài tử cung, hormone này duy trì sau tuần thứ sáu và giảm xuống sau tuần thứ tám của thai kỳ. Tuy nhiên, do nồng độ của oestradiol trong huyết thanh có sự trùng lặp đáng kể giữa các nghiên cứu lâm sàng khác nhau nên chất đánh dấu này đã không được đưa vào sử dụng lâm sàng.

Inhibin A

Inhibin A là protein được tạo ra từ hoàng thể. Theo Seifer và cộng sự quan sát thấy mức Inhibin A trong thai ngoài tử cung thấp hơn so với thai trong tử cung bình thường. Hơn nữa, Segel và cộng sự đã báo cáo rằng ở ngưỡng giới hạn 50 pg/mL, Inhibin A có độ nhạy và độ đặc hiệu 100%

để chẩn đoán thai ngoài tử cung so với các thai nghén phát triển bình thường, nhưng giảm cả độ nhạy và độ đặc hiệu khi so sánh thai ngoài tử cung với các thai nghén trong buồng tử cung bất thường khác. Tương tự, Rausch và cộng sự nhận thấy Inhibin A có độ nhạy là 83% và độ nhạy 79% ở ngưỡng dưới 23,67 pg/ml trong việc phân biệt thai ngoài tử cung với thai trong tử cung phát triển. Ngược lại với những phát hiện trên, Chetty và cộng sự nhận thấy Inhibin A không giúp phân biệt thai ngoài tử cung với thai trong tử cung phát triển trong nhóm 109 bệnh nhân của họ. Có thể kết luận rằng, mặc dù Inhibin A là một chất đánh dấu hứa hẹn cho khả năng sống sót trong thời kỳ đầu mang thai, nhưng cần phải tiến hành các nghiên cứu sâu hơn để sử dụng nó như một dấu ấn sinh học trong việc phát hiện thai ngoài tử cung.

Các chất chỉ điểm sự hình thành mạch máu

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF)

VEGF đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hình thành mạch của thai nhi. Một số tác giả đã báo cáo rằng nồng độ VEGF huyết thanh của người mẹ có liên quan đến độ thâm nhập sâu của tế bào nuôi vào thành vòi tử cung. Một nghiên cứu bệnh chứng quan sát thấy ngưỡng 200 pg/ml có độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 90% trong dự đoán thai ngoài tử cung. Các phát hiện tương tự cũng được quan sát bởi Felemban và cộng sự. Tác giả Daponte và cộng sự đã quan sát thấy độ nhạy là 78% và độ đặc hiệu là 100% trong dự đoán thai ngoài tử cung ở ngưỡng giới hạn là 174,5 pg/ml. Gần đây, Fernandes và cộng sự đã báo cáo rằng nồng độ VEGF huyết thanh cao hơn đáng kể ở phụ nữ bị thai ngoài tử cung, và khi sử dụng nồng độ ngưỡng của VEGF huyết thanh trên 200 pg/ml, thai ngoài tử cung có thể được phân biệt với một thai kỳ bình thường với độ nhạy 51,4%, độ đặc hiệu 90,9%. Ngược lại, Rausch và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt về mức VEGF giữa thai ngoài tử cung và thai trong buồng phát triển bình thường. Sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu của VEGF cho

thấy rằng cần phải nghiên cứu thêm để xác định tính phù hợp của nó như một dấu ấn sinh học cho thai ngoài tử cung.

Yếu tố tăng trưởng giống nhau thai (PIGF)

PIGF là một yếu tố tăng trưởng tiền sinh mạch được tạo ra bởi nguyên bào sinh dưỡng tại vị trí làm tổ. Theo tác giả Horne và cộng sự đã báo cáo nồng độ PIGF thấp hơn trong tế bào nguyên bào nuôi ở bệnh nhân thai ngoài tử cung so với những người có thai trong buồng tử cung. Tác giả Daponte và cộng sự sau đó đã đưa ra rằng ở mức PIGF trên 15,73 pg/ml có thể phân biệt khả năng mang thai với những thất bại sớm của thai kỳ bao gồm thai ngoài tử cung, thai trong buồng bất thường với độ nhạy và độ đặc hiệu hợp lý, nhưng không thể phân biệt giữa chúng. Báo cáo gần đây của Martínez-Ruiz và cộng sự cũng không tìm thấy sự khác biệt đáng kể nồng độ PIGF giữa thai ngoài tử cung và thai trong buồng phát triển bình thường. Do đó, cần xác thực chất chỉ điểm này trong một mẫu quần thể lớn hơn.

CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN LÀM TỔ TỬ CUNG BÌNH THƯỜNG

Các dấu ấn sinh học này được giải phóng vào tuần hoàn do tương tác bình thường giữa thai và tử cung. Khi quá trình bình thường bị gián đoạn trong thai ngoài tử cung, các dấu hiệu thay thế này có thể được sử dụng để chẩn đoán thai ngoài tử cung.

Yếu tố ức chế bệnh bạch cầu (LIF)

LIF là một cytokine thuộc họ interleukin-6 có vai trò quan trọng trong việc phôi làm tổ. Theo Wegner và cộng sự quan sát thấy rằng phụ nữ mang thai ngoài tử cung có nồng độ LIF trong huyết thanh thấp với độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình. Tuy nhiên, Daponte và cộng sự không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt nào về nồng độ LIF ở những bệnh nhân mang thai ngoài tử cung và thai bất thường khác trong tử cung. Mueller và cộng sự nhận thấy nồng độ LIF không thể phát hiện được trong huyết thanh của

bệnh nhân mang thai ngoài tử cung và thai trong tử cung còn sống, trong khi Iyibozkurt AC và cộng sự thấy nồng độ LIF tăng ở bệnh nhân thai ngoài tử cung so với thai trong tử cung. Tương tự, người ta quan sát thấy biểu hiện LIF tăng lên trong những trường hợp vòi tử cung bị viêm và có thể là một trong những lý do làm tăng tính nhạy cảm của bệnh nhân viêm vòi trứng với thai ngoài tử cung.

Activin B

Activin được sản xuất bởi nhiều cơ quan bao gồm tuyến yên, tuyến sinh dục, nhau thai,... Nó đã được chứng minh là thúc đẩy quá trình rụng của nội mạc tử cung trong thai kỳ. Do đó, nồng độ activin trong huyết thanh thấp có liên quan đến thai ngoài tử cung. Mặc dù các nghiên cứu gần đây chủ yếu tập trung vào vai trò của activin A trong huyết thanh như một dấu hiệu tiềm ẩn của thai ngoài tử cung, các tài liệu còn hạn chế về vai trò của activin B mặc dù đã có bằng chứng thực nghiệm về tác dụng khác biệt của activin B trên màng rụng. Theo nghiên cứu của Horne và cộng sự đã tìm thấy biểu hiện của activin B trong nội mạc tử cung cùng với giảm nồng độ activin B trong huyết thanh với nồng độ progesterone bình thường ở 11 phụ nữ bị thai ngoài tử cung. Activin B là một chất đánh dấu mới, đầy hứa hẹn giúp chẩn đoán thai ngoài tử cung.

CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN LÀM TỔ TẠI VÒI TỬ CUNG

Dấu hiệu đánh dấu lớp cơ vòi tử cung bị tổn thương

Những dấu hiệu này phản ánh sự phá vỡ tính toàn vẹn của lớp cơ trơn vòng của vòi tử cung, có thể xảy ra trong trường hợp thai ngoài tử cung.

Creatine kinase (CK)

Creatine kinase là enzyme được giải phóng từ các cơ bị tổn thương, hiện được sử dụng trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim. Lavie và cộng sự nhận thấy nồng độ CK huyết thanh ở bệnh nhân thai ngoài tử cung tại vòi cao hơn đáng kể so với những người bị sẩy thai hoặc thai trong tử cung bình thường. Kết quả này tương tự với tác

giả Birkhahn, Duncan và cộng sự. Trong một nghiên cứu của Soundravally và Pooja đã nhận thấy rằng giới hạn tối ưu cho tổng số CK, CK-MM và CK-MB% trong dự đoán thai ngoài tử cung vỡ lần lượt là 147 IU/L, 135 IU/L và 10% với CK, CK-MM có độ đặc hiệu cao hơn và CK-MB có độ nhạy cao. Ngược lại, vài nhóm nghiên cứu độc lập nhận thấy CK không đủ trong chẩn đoán thai ngoài tử cung. Gần đây, Safdarian và cộng sự đã nghiên cứu vai trò của CK-1 như một chỉ số để phân biệt giữa các nhóm điều trị thành công và không thành công trong thai ngoài tử cung nhưng không tìm thấy bất kỳ mối liên quan nào giữa nồng độ CK ban đầu.

Dấu hiệu viêm và kích ứng phúc mạc

Thai ngoài tử cung có thể dẫn đến viêm, kích ứng phúc mạc và các dấu ấn sinh học sau đây đã được nghiên cứu như một dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan thai ngoài tử cung.

Các cytokine toàn thân

Một số cytokine như là dấu hiệu của viêm phúc mạc đã được báo cáo bao gồm IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-15 và TNF- α . Soriano và cộng sự quan sát thấy nồng độ IL-6, IL-8 và TNF- α tăng lên ở bệnh nhân thai ngoài tử cung so với thai trong tử cung bình thường và bất thường. IL-8 ở ngưỡng trên 40 pg/ml được chứng minh là có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 82,4% và 81,8% trong chẩn đoán thai ngoài tử cung. Soundravally và Pooja đã quan sát thấy rằng mức IL-6 cho thấy sự gia tăng đáng kể ở phụ nữ mang thai ngoài tử cung so với sẩy thai và thai bình thường. Đồng thời, nồng độ IL-8 giảm đáng kể ở các trường hợp thai ngoài tử cung tại vòi và ở nhóm sẩy thai khi so với nhóm mang thai bình thường. Phân tích ROC cho thấy IL-6 ở điểm cắt 26,48 pg/ml dự đoán xác suất thai ngoài tử cung tại vòi với độ nhạy 53,57%, độ đặc hiệu 80%. Các quan sát tương tự cũng được thực hiện bởi Rausch và cộng sự, những người đã quan sát thấy giá trị IL-8 và TNF- α thấp hơn ở phụ nữ thai ngoài tử cung, trong khi không có sự khác biệt đáng kể nào về mức IL-6 giữa thai ngoài tử cung và thai trong

tử cung bình thường. Không có sự khác biệt nào về mức IL-10 và IL-11 giữa thai ngoài tử cung và thai trong tử cung bình thường. IL-15 cũng đã được nghiên cứu vì nó được thể hiện qua sự làm tổ mô nhau thai người và nó được biểu hiện tối đa trong màng rụng. Daponte và cộng sự báo cáo rằng nồng độ IL-15 ở phụ nữ bị thai ngoài tử cung cao hơn đáng kể so với bệnh nhân có thai trong tử cung bình thường và nhận thấy IL-15 có độ chính xác cao để chẩn đoán phân biệt thai ngoài tử cung và thai trong tử cung bình thường với diện tích dưới đường cong ROC là 0,818.

CA-125

Kháng nguyên ung thư 125 (CA-125) là một kháng nguyên glycoprotein biểu hiện ở hơn 80% bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng. Có một số hạn chế của việc sử dụng CA-125 ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản vì nó cũng tăng lên với các tình trạng vùng chậu khác như lạc nội mạc tử cung, ung thư bạch cầu, bệnh viêm vùng chậu và ba tháng đầu của thai kỳ. Cơ chế tăng CA-125 thời kỳ đầu thai nghén được giải thích là do quá trình xâm nhập lá nuôi phôi trong quá trình hình thành bánh nhau.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chứng minh việc đo nồng độ CA-125 trong huyết thanh có thể hữu ích trong việc phân biệt bệnh ngoài tử cung với thai trong tử cung bình thường. Theo nghiên cứu của Lilyan W. Sersam, Rasha Shakir Mahmood (năm 2012) cho thấy nồng độ huyết thanh trung bình của CA-125, progesterone và β -HCG ở bệnh nhân mang thai ngoài tử cung thấp hơn đáng kể so với mức độ trong thai kỳ bình thường ($p < 0,05$). Với nồng độ CA-125 là 20,5 IU/ml như một giá trị giới hạn trong chẩn đoán thai ngoài tử cung, độ nhạy là 75,7%, độ đặc hiệu 100%. Hay theo Photjana Boonruang và cộng sự (2013), nghiên cứu chỉ ra rằng mức CA-125 huyết thanh trung bình trong nhóm thai ngoài tử cung thấp hơn đáng kể so với nhóm thai bình thường ($p = 0,02$). Khi nồng độ CA-125 trong huyết thanh 30 IU/ml được sử dụng làm giá trị cắt để chẩn đoán thai ngoài tử cung với độ nhạy 73,3% và độ đặc hiệu 73,3%.

ỨNG DỤNG ĐỒNG THỜI NHIỀU CHẤT CHỈ ĐIỂM TRONG CÁC NGHIÊN CỨU (BẢNG 1)

Bảng 1. Những chất chỉ điểm sinh học trong thai ngoài tử cung đã được nghiên cứu.

STT	Chất chỉ điểm	Ngưỡng cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Nghiên cứu
1	β hCG				
	a. Single serum levels	< 2000 mIU/ml	87%	39%	Shaunik et al 2011
	b. 48 hours rise	< 53% rise	91%	66,6%	Barnhart 2004
		< 35% rise	83,2%	70,8%	Morse 2012
	c. Mathematical models				
	M1	0,21	83%	88%	Condous 2004
	M4	-	92%	91%	Condous 2007
			31%	98%	Kirk 2006
			81%	89%	Barnhart 2010
2	Hyperglycosylated hCG	13 μ g/L	73%	98,1%	Sutton-Riley 2006
3	Pregnancy associated plasma protein-A (PAPPA)	0,53 ng/ml	81%	54%	Rausch 2011
4	miRNAs	MiR-873	61,76%	90%	Liu et al 2017
5	ADAM-12	48,49 ng/ml	97%	37%	Rausch 2011
6	Activin A	0,37 ng/ml	100%	99,6%	Florio 2007
		0,38 ng/ml	80%	72%	Rausch 2011
		0,26 ng/ml	59,6%	69%	Warrick 2012
		505 pg/ml	87,9%	100%	Daponte 2013
7	Progesterone	3,2 - 6 ng/ml	74,6%	98,4%	Verhaegen 2012
		5 ng/ml	95%	40%	Mol 1998
		10,75 ng/ml	85%	85%	Katsikis 2006

Bảng 1. Những chất chỉ điểm sinh học trong thai ngoài tử cung đã được nghiên cứu (tiếp theo).

STT	Chất chỉ điểm	Ngưỡng cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Nghiên cứu
8	Oestradiol	650 pg/ml	100%	90%	Guillaume 1990
9	Inhibin A	50 pg/ml	100%	100%	Segel 2008
10	VEGF	28,67 pg/ml	83%	79%	Rausch 2011
		200 pg/ml	60%	90%	Daniel 1999
		174,5 pg/ml	78%	100%	Daponte 2005
		200 pg/ml	88%	100%	Felemban 2002
		28,24 pg/ml	95%	50%	Rausch 2011
11	PIGF	15,7 pg/ml	86%	73%	Daponte 2011
12	LIF	6,2 pg/ml	73%	72%	Wegener 2001
13	Interleukin-8	40 pg/ml	82,4%	81,8%	Soriano 2003
14	Interleukin-15	16,1 pg/ml	92%	68%	Daponte 2013
15	CA 125	20,5 U/ml	75,7%	100%	Meena 2012
		39,77 U/ml	86%	87,2%	Mutlu 2016

Vì việc duy trì một thai kỳ phát triển bình thường đòi hỏi sự tác động lẫn nhau của nhiều yếu tố, không có dấu hiệu đơn lẻ nào được sử dụng thành công làm dấu ấn sinh học cho thai ngoài tử cung. Theo Rausch và cộng sự đã chứng minh rằng xét nghiệm bốn dấu chỉ điểm bao gồm Progesterone, VEGF, Inhibin A và Activin A có thể dự đoán thai ngoài tử cung với độ chính xác 100% ở những người có hCG < 1.500 mIU/mL. Tương tự, Feng và cộng sự nhận thấy sự kết hợp của β hCG, Progesterone và Oestradiol hữu ích trong việc phân biệt thai ngoài tử cung và thai trong tử cung bình thường, giúp chẩn đoán sớm hơn và thực hiện điều trị y tế kịp thời để ngăn ngừa biến chứng thai ngoài tử cung vỡ.

Ngoài ra, Soriano và cộng sự nhận thấy rằng sự kết hợp của các cytokine gây viêm IL-6, IL-8 và TNF- α có thể dự đoán thai ngoài tử cung với độ đặc hiệu là 100%, nhưng độ nhạy là 52,9%. Một nhóm nghiên cứu khác ở Thụy Sĩ đã phát triển một test gồm nhiều điểm đánh dấu, "phân tích điểm đánh dấu ba" [VEGF / (PAPP-A X P)] có độ nhạy 97,7% với độ đặc hiệu 92,4% trong chẩn đoán thai ngoài tử cung.

Trong một nghiên cứu khác, các nhà điều tra đã nghiên cứu nồng độ 17β -estradiol (E2), progesterone (P4), testosterone (T), beta-human chorionic gonadotropin (β hCG), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu-A (VEGF-A), nhau thai yếu tố tăng trưởng (PIGF), và một protein

chưng cất và metalloprotease 12 (ADAM12) ở các nhóm bệnh nhân khác nhau nhưng chưa có kết quả rõ ràng.

KẾT LUẬN

Dấu ấn sinh học mới về thai ngoài tử cung với độ nhạy và độ đặc hiệu thích hợp có thể giúp chẩn đoán sớm, can thiệp kịp thời, do đó làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Một số phân tử tiềm năng được sử dụng làm dấu ấn sinh học ở phụ nữ có nguy cơ mắc thai ngoài tử cung. Vì không có dấu ấn sinh học đơn lẻ nào được sử dụng trong bối cảnh lâm sàng, nên cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn về thai ngoài tử cung, thai trong tử cung bình thường và bất thường để xác nhận vai trò của những chất đánh dấu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Desai D, Lu J, Wyness SP, Greene DN, Olson KN, Wiley CL, Grenache DG. Human chorionic gonadotropin discriminatory zone in ectopic pregnancy: does assay harmonization matter? *Fertil Steril*. 2014;101(6):1671-4.
- Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, Rausch M, Molinaro T, Van Calster B et al. Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod* 2010; 25:2434-40.
- Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, Chung K, Shaunik A, Barnhart KT. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(3):573-82.
- Kontomanolis E N, Kalagasidou S, Fasoulakis Z (March 19, 2018) MicroRNAs as Potential Serum Biomarkers for Early Detection of Ectopic Pregnancy. *Cureus* 10(3): e2344. DOI 10.7759/cureus.2344.
- Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, Francisco RP, Zugaib M. Vascular endothelial growth factor and β -human chorionic gonadotropin are associated with trophoblastic invasion into the tubal wall in ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1595-600.
- Martinez-Ruiz A, Sarabia-Meseguer MD, Pérez-Fornieles J, Vilchez JA, Tovar-Zapata I, Noguera-Velasco JA. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and progesterone as diagnostic biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. *Clin Biochem*. 2014 ;47(9):844-7.
- Daponte A, Deligeorgiou E, Pournaras S, Hadjichristodoulou C, Garas A, Anastasiadou F, Messinis IE. Interleukin-15 (IL-15) and anti-C1q antibodies as serum biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:637513.
- Katsikis I, Rouso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(2):226-32.
- Feng C, Chen ZY, Zhang J, Xu H, Zhang XM, Huang XF. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 ;39(2):528-35.
- Mutlu S, Benli A.R., Gelisen O., and Aykan B. Serum CA 125, Progesterone, and β HCG Levels in the Differential Diagnosis of Abortion and Ectopic Pregnancy. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. 2016 ;24(4):102-106.