

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN
& VÔ SINH TP. HỒ CHÍ MINH

Y HỌC SINH SẢN

TẬP 37 - THÁNG 01/2016

**SINH NON
VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN**

NHÀ XUẤT BẢN PHƯƠNG ĐÔNG

<https://tieulun.hopto.org>

Tractocile® atosiban

Thành phần: 1 ml dung dịch chứa 7,5 mg atosiban dạng base tự do dưới dạng muối atosiban acetate. Sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc truyền tĩnh mạch theo hướng dẫn trong phần HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC, nồng độ của atosiban là 0,75 mg/ml.

Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để truyền tĩnh mạch. Mỗi lọ chứa 37,5 mg atosiban.

Chỉ định: Tractocile® được chỉ định để làm chậm sinh non sắp xảy ra đối với những phụ nữ có thai có: Cơ co tử cung đều đặn với thời gian ít nhất 30 giây với tốc độ ≥ 4 cơn mỗi 30 phút, giãn cổ tử cung 1-3cm (0-3 cm đối với người chưa sinh đẻ) và xóa cổ tử cung $\geq 50\%$, tuổi ≥ 18 tuổi, tuổi thai từ 24 tuần đến 33 tuần đủ, nhịp tim thai bình thường.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị bằng Tractocile® nên được khởi đầu và duy trì bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị sự chuyển dạ sinh non. Điều trị đường tĩnh mạch dùng cách tiêm bolus dung dịch tiêm Tractocile® 7,5 mg/ml khởi đầu nên bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán chuyển dạ sinh non. Một khi đã tiêm liều bolus, tiến hành với việc truyền.

Tractocile® được dùng tiêm tĩnh mạch trong 3 giai đoạn liên tiếp: 1 liều bolus khởi đầu (6,75 mg) được tiến hành với dung dịch tiêm Tractocile® 7,5 mg/ml tiếp theo ngay bằng cách truyền liều cao liên tục (truyền liều nạp 300 mcg/phút) Tractocile® 7,5 mg/ml dung dịch đậm đặc để truyền trong 3 giờ, tiếp theo bằng 1 liều thấp hơn của Tractocile® 7,5 mg/ml dung dịch đậm đặc để truyền (truyền kế tiếp 100 mcg/phút) cho đến 45 giờ. Thời gian điều trị không nên quá 48 giờ. Tổng liều được dùng suốt trong liệu trình điều trị bằng Tractocile® tốt nhất là không nên quá 330 mg hoạt chất. Trong trường hợp cơn co tử cung kéo dài trong khi điều trị bằng Tractocile®, nên xét đến cách điều trị khác. Chưa có dữ liệu liên quan đến sự cần thiết chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận hoặc suy gan. Bảng sau đây cho thấy liều tiêm bolus đầy đủ, tiếp theo bằng liều truyền:

Bước	Liều dùng	Tốc độ tiêm / truyền	Liều atosiban
1	Tiêm bolus tĩnh mạch 0,9 ml	Trong vòng 1 phút	6,75 mg
2	Truyền tĩnh mạch liều nạp trong 3 giờ	24 ml/ giờ	18 mg/giờ
3	Truyền tĩnh mạch liều kế tiếp	8 ml /giờ	6 mg/giờ

Tái điều trị: Trong trường hợp cần tái điều trị với Tractocile® cũng nên bắt đầu bằng cách tiêm bolus dung dịch tiêm Tractocile® 7,5 mg/ml, tiếp theo bằng việc truyền Tractocile® 7,5 mg/ml, dung dịch đậm đặc để truyền.

Tác dụng phụ và phản ứng có hại

Các tác dụng phụ có thể có của atosiban đối với người mẹ đang dùng atosiban đã được mô tả trong các thử nghiệm lâm sàng. Các tác dụng phụ đã được ghi nhận nói chung ít trầm trọng. Tổng số 48% trong số các bệnh nhân được điều trị bằng atosiban có các tác dụng phụ. Chưa phát hiện tác dụng phụ đặc hiệu nào của atosiban trên trẻ sơ sinh. Các tác dụng phụ ở trẻ em nằm trong phạm vi bình thường và tương đương với tỷ lệ tác dụng phụ ở cả hai nhóm giả dược và nhóm dùng thuốc beta-mimetic.

Đối với phụ nữ, rất thường gặp ($\geq 10\%$) là buồn nôn. Các tác dụng phụ thường gặp ($\geq 1\%$ - $<10\%$) gồm tăng đường huyết, nhức đầu, chóng mặt, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, nôn, nóng bừng, phản ứng tại chỗ tiêm. Không thường gặp ($\geq 0.1\%$ - $<1\%$) mất ngủ, ngứa, nổi ban, sốt. Hiếm gặp ($\geq 0.01\%$ - $<0.1\%$) xuất huyết tử cung, đờ tử cung. Phản ứng quá mẫn rất hiếm khi xảy ra ($<0.01\%$). Các hiện tượng hô hấp như khó thở và phù phổi, đặc biệt liên quan đến sử dụng đồng thời với các thuốc giảm co khác như chất đối kháng canxi và beta-mimetic và/hoặc đa thai đã được báo cáo hậu mãi. Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng thuốc.

Chống chỉ định: Không dùng Tractocile® nếu: tuổi thai dưới 24 tuần hoặc trên 33 tuần đủ, vỡ màng ối sớm ở thai >30 tuần, thai chậm phát triển trong tử cung và nhịp tim thai bất thường, xuất huyết tử cung xảy ra trước khi bắt đầu sinh cần phải sinh ngay lập tức, sản giật và tiền sản giật nghiêm trọng cần phải sinh, thai chết trong tử cung, nghi ngờ nhiễm khuẩn trong tử cung, nhau tiền đạo, nhau bong non, việc tiếp tục mang thai được đánh giá là nguy hiểm bởi bất kỳ tình trạng nào khác của mẹ hoặc thai, quá mẫn với atosiban hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.

Thận trọng đặc biệt: Khi sử dụng atosiban cho những bệnh nhân không thể loại trừ bị vỡ màng ối sớm, cần cân nhắc giữa lợi ích của việc chậm sinh so với nguy cơ có thể có về viêm màng ối-đệm. Chưa có kinh nghiệm điều trị atosiban cho những bệnh nhân bị suy gan hoặc thận, bệnh nhân có vị trí nhau bất thường. Có ít kinh nghiệm dùng atosiban cho người đa thai hoặc mang thai ở 24-27 tuần. Ít kinh nghiệm với việc tái điều trị nhiều lần, tối đa 3 đợt.

Nếu thai chậm phát triển trong tử cung, việc tiếp tục hay bắt đầu lại dùng Tractocile® tùy vào đánh giá sự trưởng thành của thai.

Theo dõi các cơn co tử cung và nhịp tim thai trong suốt thời gian dùng atosiban và trong trường hợp cơn co tử cung kéo dài. Cần theo dõi sự mất máu sau khi sinh vì trên lý thuyết atosiban có thể thúc đẩy giãn tử cung và chảy máu sau sinh. Tuy nhiên, cơn co tử cung không đủ sau khi sinh chưa được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng.

Đa thai và các thuốc giảm co như thuốc chẹn kênh canxi và betamimetic được biết là có liên quan đến tăng nguy cơ phù phổi, nên cần thận trọng khi dùng atosiban khi đa thai và/hoặc dùng đồng thời với các thuốc giảm co khác.

Tương tác thuốc: Các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện trên những người nữ tình nguyện khỏe mạnh dùng betamethasone và labetalol chưa thấy có tương tác nào liên quan đến lâm sàng. Khi atosiban và labetalol được dùng đồng thời, nồng độ tối đa của labetalol giảm 36%, thời gian đạt được nồng độ tối đa tăng 45 phút. Tuy nhiên, diện tích dưới đường cong của labetalol không đổi. Labetalol không có tác dụng lên dược động học của atosiban. Chưa có nghiên cứu nào về tương tác với các kháng sinh, các alkaloid nấm cựa gà và các thuốc trị cao huyết áp khác ngoài labetalol.

Phụ nữ có thai và cho con bú: Atosiban chỉ nên được dùng khi sự chuyển dạ sinh non đã được chẩn đoán giữa 24 tuần và 33 tuần đủ của thai kỳ. Trong thử nghiệm lâm sàng với atosiban chưa ghi nhận tác dụng nào trên phụ nữ cho con bú. Lượng nhỏ atosiban đã được biết là đi từ huyết tương vào sữa phụ nữ đang cho con bú.

Hướng dẫn sử dụng và thao tác dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch:

Chuẩn bị dung dịch truyền tĩnh mạch:

Để truyền tĩnh mạch, sau khi tiêm liều bolus, nên pha loãng Tractocile® 7,5 mg/ml dung dịch đậm đặc để truyền với 1 trong các dung dịch sau: NaCl 0,9% kl/tt, Lactate Ringer, Glucose 5% kl/tt. Rút 10 ml dung dịch từ túi truyền chứa 100 ml và bỏ đi. Thay lượng dịch này bằng 10 ml Tractocile® 7,5 mg/ml dung dịch đậm đặc để truyền lấy từ 2 lọ 5 ml để đạt được nồng độ 75 mg atosiban/100 ml. Truyền liều nạp được thực hiện bằng cách truyền 24 ml/h (nghĩa là 18 mg/h) dung dịch đã chuẩn bị trên trong thời gian 3h dưới sự giám sát y khoa đầy đủ ở một đơn vị sản khoa. Sau 3h tốc độ truyền giảm còn 8 ml/h. Chuẩn bị các túi 100 ml mới theo cùng cách như đã mô tả để cho phép truyền tiếp tục. Nếu dùng một túi truyền với thể tích khác, cần tính toán tỷ lệ khi chuẩn bị. Để đạt được liều chính xác, nên dùng một dụng cụ truyền kiểm soát được tốc độ của lượng dịch truyền theo giọt/phút. Sử dụng bộ truyền nhỏ giọt tĩnh mạch cực nhỏ có thể cho tốc độ truyền thích hợp trong mức liều khuyến cáo của Tractocile®. Trong khi chưa có các nghiên cứu về sự tương hợp, không được pha trộn thuốc này với các thuốc khác. Nếu cần dùng đồng thời đường tĩnh mạch với các thuốc khác, có thể dùng chung canun truyền tĩnh mạch hoặc dùng vị trí truyền tĩnh mạch khác. Điều này cho phép kiểm soát riêng rẽ liên tục về tốc độ truyền.

Bảo quản: ở 2°C- 8°C, trong bao bì gốc. Dùng thuốc ngay lập tức sau khi mở lọ.

Hạn dùng: 48 tháng.

Dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch: Tiến hành pha loãng ngay sau khi mở lọ. Dung dịch đã pha loãng để dùng đường tĩnh mạch phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Nhà sản xuất: Ferring GmbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Germany

Nhà đóng gói: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint Prex, Switzerland

Nhà phân phối: VIMEDIMEX Bình Dương, Số 18 L1-2 VSIP II, Đường số 3, KCN Việt Nam- Singapore 2, Thủ Dầu Một, Bình Dương



Mọi thông tin chi tiết xin liên hệ:

Văn Phòng Đại Diện Thương Trú

Ferring Pharmaceuticals Ltd. Tại Thành Phố Hồ Chí Minh

Tầng 20, The Flemington Tower

Số 182 Lê Đại Hành, Phường 15, Quận 11, TP.HCM, Việt Nam

Tel: (84 8) 3962 1214 - Fax: (84 8) 3962 1215

Nhà Phân Phối:

VIMEDIMEX BÌNH DƯƠNG

Số 18 L1-2 VSIP II, Đường số 3,

KCN Việt Nam-Singapore 2,

Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương



Lưu ý: *Dạng Tractocile 0,9 ml không lưu hành tại Việt Nam*

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý dược - Bộ Y tế: 0554/15/QLD-TT, ngày 04 tháng 08 năm 2015

Ngày tháng năm in tài liệu: 27/01/2016

Tài liệu thông tin gồm 2 trang. Phần thông tin chi tiết sản phẩm Tractocile xem ở trang 1. Phần thông tin chi tiết sản phẩm Duratocin xem ở trang 2

MỤC LỤC



Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN & VÔ SINH TP.HỒ CHÍ MINH

SINH NON VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN

Liên kết xuất bản:

Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM
84T/8 Trần Đình Xu, P. Cô Giang, Q.1, TPHCM

NHÀ XUẤT BẢN PHƯƠNG ĐÔNG

107 Bùi Thị Trường, Phường 5,
Thành phố Cà Mau, Cà Mau

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Giám đốc - Tổng Biên tập: Quang Thắng

Biên tập: Lâm Viễn Phương

Sửa bản in: Lê Đăng Khảm

Thiết kế: trantrandesign.com

In 1.800 bản, khổ (19x27)cm

Tại Cty TNHH MTV in ấn Phúc Tường

63 Lê Thiết, P. Phú Thọ Hòa,
Q. Tân Phú, TPHCM

Số xác nhận đăng ký xuất bản:

135-2015/CXB/24-11/PĐ

Cục Xuất bản, In và Phát hành ký ngày:

15 tháng 01 năm 2016

Quyết định xuất bản số: 6912/QĐ-NXBPD,

ngày 30 tháng 12 năm 2015

In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2016



- 05 DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ CỔ TỬ CUNG NGẮN BẰNG PROGESTERONE
ThS. Lê Quang Thanh
- 09 TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ DẠ SINH NON TỪ NHỮNG QUAN ĐIỂM MỚI
BS. CKII. Nguyễn Bá Mỹ Nhi
- 13 SINH BỆNH HỌC CỦA SINH NON TỰ PHÁT
TS. Lê Thị Thu Hà
- 19 CẬP NHẬT TIỀN LƯỢNG VÀ PHÒNG NGỪA SINH NON THEO Y HỌC CHỨNG CỨ
BS. CKII. Nguyễn Duy Linh
- 25 CÁC YẾU TỐ THUẬN LỢI SINH NON
BS. Nguyễn Quốc Tuấn
- 31 HIỆU QUẢ CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP LÀM GIẢM NGUY CƠ SINH NON
BS. Nguyễn Quốc Tuấn
- 35 SINH NON DO SONG THAI CÓ HAY KHÔNG PHƯƠNG PHÁP DỰ PHÒNG?
ThS. Nguyễn Khánh Linh
- 39 DỰ ĐOÁN KHẢ NĂNG SINH NON TRÊN THAI KÌ SONG THAI
BS. Lê Tiểu Mỹ
- 43 CẬP NHẬT VỀ PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM PARTOSURE™ TRONG DỰ ĐOÁN SINH NON
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 47 CẬP NHẬT VAI TRÒ BỔ SUNG PROGESTERONE PHÒNG NGỪA SINH NON
BS. Vũ Nhật Khang
- 53 VÒNG NẰNG CỔ TỬ CUNG ARABIN TRONG DỰ PHÒNG SINH NON
BS. Vũ Nhật Khang, ThS. Nguyễn Khánh Linh
- 56 KHẨU CỔ TỬ CUNG VÀ HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG SINH NON
ThS. Hà Thanh Nhã Yến
- 60 CẬP NHẬT VỀ PHƯƠNG PHÁP ĐO CỔ TỬ CUNG TRONG DỰ ĐOÁN SINH NON
BS. CKI. Phan Thị Ngọc Minh
- 63 CẬP NHẬT KIẾN THỨC VỀ MAGNESIUM SULFATE TRONG ĐIỀU TRỊ DẠ SINH NON
BS. Trần Thế Hùng
- 67 VIÊM ÂM ĐẠO DO VI KHUẨN TRONG THAI KÌ VÀ NGUY CƠ SINH NON
BS. Nguyễn Thị Thủy
- 71 TÌM HIỂU VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA KHOÉT CHỚP CỔ TỬ CUNG VÀ SINH NON (Phần 1)
BS. CKI. Bùi Quang Trung
- 77 SỬ DỤNG ESTROGEN TRONG NGỪA THAI VÀ CÁC BỆNH LÝ PHỤ KHOA - Phần 1 -
TỔNG HỢP, VAI TRÒ VÀ TÁC ĐỘNG CỦA ESTROGEN LÊN CÁC CƠ QUAN
GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 84 THEO DÕI CỬ ĐỘNG THAI NHI
BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 87 DÂY RÓN MỘT ĐỘNG MẠCH
BS. Mai Đức Tiến
- 91 BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP DỊ TẬT BẨM SINH SONG THAI KHÔNG TIM
(TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION - TRAP - ACARDIAC TWIN)
TS. Phan Gia Anh Bảo, BS. CKI. Nguyễn Thị Kim Tuyến
- 96 ĐIỀU TRỊ UNG THƯ KHÔNG NÊN TRỊ HOÀN TRONG LÚC MANG THAI
BS. CKII. Phan Thị Mai Hoa
- 99 PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ XOÃN PHẦN PHỤ TRONG 3 THÁNG ĐẦU THAI KÌ
BS. CKII. Nguyễn Duy Linh
- 102 TRÁNH THAI Ở TUỔI TIỀN MÃN KINH
BS. Nguyễn Thị Thủy
- 105 CẬP NHẬT VỀ CHĂM SÓC THIẾT YẾU SAU SINH
ThS. Nguyễn Thảo Guyên
- 110 TIẾP CẬN TIM MẠCH TRẺ SO SINH (Phần 1)
BS. CKI. Nguyễn Khởi
- 114 THAI NGOÀI TỬ CUNG SAU THỤ TINH TRONG ỨNG NGHIỆM
BS. Hà Nhật Anh
- 117 NGHIÊN CỨU QUI TRÌNH CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TIỀN LÂM TỔ
BỆNH TED CƠ TỦY VÀ THALASSEMIA TRONG THỤ TINH ỨNG NGHIỆM
GS. Nguyễn Đình Tào, PGS. Quán Hoàng Lâm, PGS. Trần Văn Khoa,
TS. Nguyễn Thanh Tùng, TS. Dương Đình Hiếu, TS. Triệu Tiến Sang
- 121 VÔ SINH DO BIẾN ĐỔI CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG Ở BỆNH NHÂN
SAU CHẨN THƯƠNG LIỆT TỦY
TS. Lê Vương Văn Vệ và cộng sự
- 126 JOURNAL CLUB
 - Nghiên cứu liên quan giữa viêm nhiễm âm đạo với sinh non và tử vong ở trẻ sau khi sinh
 - Xét nghiệm protein niệu 12 giờ trong chẩn đoán tiền sản giật: một tổng quan hệ thống và phân tích gộp
 - Mối liên quan giữa nồng độ chất chống oxy hóa bổ sung 3 tháng giữa thai kỳ và tiền sản giật
 - Lợi ích kinh tế của việc sử dụng liệu pháp aspirin liều thấp trong dự phòng tiền sản giật tại Hoa Kỳ
 - Tổn thương đường tiết niệu sau phẫu thuật phụ khoa lành tính và vai trò của nội soi bàng quang: chứng cứ từ tổng quan hệ thống và phân tích gộp
 - Tầm soát tiền sản không xâm lấn phát hiện lệch bội giá trị tiên đoán dương dựa trên di truyền tế bào
 - Sinh con sau mổ lấy thai
 - Các giả thuyết về sự hình thành khiếm khuyết - hay chỗ hỏ ở sẹo mổ lấy thai
 - Khuyến cáo những điểm cần tu vấn trước khi thực hiện xét nghiệm tầm soát trước sinh không xâm lấn (gọi tắt là NIPT - NONINVASIVE PRENATAL TESTING)
- 145 THÔNG TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC

Sâm **ANGELA** **GOLD**

*Khởi nguồn
Sức khỏe, Sắc đẹp
& Sinh lý nữ*



Theo thời gian, phụ nữ mất dần tự tin do suy giảm sức khỏe, sắc đẹp, đặc biệt làn da xuất hiện nếp nhăn, khô, sạm vì hư tổn cấu trúc nền của da.

Sâm Angela Gold được tinh chiết từ **Lepidium Meyenii**, tăng cường hoạt động hệ trục **Não Bộ - Tuyến Yên - Buồng Trứng**, duy trì tốt sức khỏe, sinh lý nữ, nay bổ sung thêm tinh chất **P.Leucotomos** thiên nhiên bảo vệ, tái tạo **cấu trúc nền của da**, giúp làn da mềm mịn, **căng sáng từ bên trong**.

SÂM ANGELA GOLD ▶ KHỞI NGUỒN SỨC KHỎE, SẮC ĐẸP & SINH LÝ NỮ



TRUNG TÂM TƯ VẤN Y KHOA:
(08) 38 112 777

www.angelagold.com.vn

Xuất xứ: Sản xuất tại Công ty St-Paul Brands - 11555 Monarch, Garden Grove, CA 92841, Mỹ
Phân phối: Công ty CP DP ECO - 148 Hoàng Hoa Thám, P.12 Q.Tân Bình TPHCM
SẢN PHẨM CÓ BÁN TẠI CÁC NHÀ THUỐC TRÊN TOÀN QUỐC
Tài liệu dành cho công chúng - Thực phẩm chức năng - Số tiếp nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo: 2630/2015/XNQC-ATTP



Sản phẩm này không phải là thuốc và không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh

<https://tieu lun.hopto.org>



DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ CÓ TỬ CUNG NGẮN BẰNG PROGESTERONE

ThS. Lê Quang Thanh

Bệnh viện Từ Dũ

TỔNG QUAN

Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh suất và tử suất chu sinh (Mathews và cs., 2000). Mặc dù theo định nghĩa thì sinh non là thời điểm sinh trước 37 tuần tuổi thai; tuy nhiên, hầu hết bệnh suất và tử suất so sinh đều xảy ra ở những cuộc chuyển dạ trước 34 tuần (Marlow và cs., 2005). Một phương pháp được ứng dụng để nhận biết nguy cơ sinh non đối với phụ nữ mang đơn thai lẫn song thai là đo độ dài cổ tử cung (CTC) bằng siêu âm ngả âm đạo trong khoảng thời gian từ 20 tuần đến 24 tuần tuổi thai (To và cs., 2006).

NGUY CƠ SINH NON Ở THAI PHỤ CÓ CỔ TỬ CUNG NGẮN

CTC ngắn được xác định trên siêu âm là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu gây sinh non. Một

nghiên cứu quan sát tiền cứu được thực hiện trên hơn 60.000 sản phụ tại 7 bệnh viện ở Luân Đôn từ năm 1998 đến năm 2006 cho thấy rõ ràng mối tương quan giữa độ ngắn của CTC xác định trên siêu âm và nguy cơ sinh non (Celik và cs., 2008) (Bảng 1).

SỬ DỤNG PROGESTERONE VIÊN NANG DÙNG ĐƯỜNG ÂM ĐẠO ĐỂ DỰ PHÒNG SINH NON Ở PHỤ NỮ CÓ CỔ TỬ CUNG NGẮN

Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đánh giá hiệu quả của progesterone đường âm đạo để dự phòng sinh non ở phụ nữ có CTC ngắn được Fonseca và cộng sự báo cáo thay mặt cho nhóm sàng lọc ở 3 tháng giữa thai kỳ của Hiệp hội Y học Thai nhi (Fetal Medicine Foundation – FMF, Anh Quốc) (Fonseca và cs., 2007). Đây là một thử

Bảng 1

Chiều dài CTC lúc 22 tuần (mm)	Tỉ lệ sinh non dưới 34 tuần (%)
1-5	70
6-10	22
11-15	16
16-25	4
26-30	1,3
31-35	0,8
36-40	0,6
40-45	0,4

nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng giả dược, ở phụ nữ có CTC ngắn (định nghĩa là $\leq 15\text{mm}$ bằng đường âm đạo) giữa 20-25 tuần thai kì, được phân nhóm ngẫu nhiên để đặt progesterone đường âm đạo (200mg progesterone vi hạt) hoặc giả dược. Thời gian điều trị 24-34 tuần thai kì. Kết quả chính của thử nghiệm là tần suất sinh non tự nhiên < 34 tuần thai kì. Bệnh nhân được phân bố vào nhóm đặt progesterone đường âm đạo có tỉ lệ sinh non (< 34 tuần) thấp hơn nhóm sử dụng giả dược, 19,2% (24/125) so với 34,4% (43/125).

Một phân tích gộp cá thể bệnh nhân đã được thực hiện (Romero và cs., 2012). Mục tiêu chính là xác định có hay không việc sử dụng progesterone đường âm đạo ở phụ nữ không có triệu chứng với CTC ngắn ($\leq 25\text{mm}$) ở 3 tháng giữa thai kì giúp giảm tỉ lệ sinh non và cải thiện bệnh suất và tử suất ở sơ sinh. Tiêu chí chính là sinh non < 33 tuần. Tiêu chí phụ bao gồm sinh non < 37 tuần, < 36 tuần, < 35 tuần, < 34 tuần, < 30 tuần và < 28 tuần. Bệnh suất / tử suất chu sinh được đánh giá bằng nhiều tiêu chí như: hội chứng suy hô hấp (RDS), xuất huyết trong não thất, viêm ruột hoại tử, nhiễm trùng sơ sinh hoặc tử vong sơ sinh, Apgar 5 phút dưới 7, cân nặng < 1.500g và < 2.500g, nhập khoa săn sóc sơ sinh đặc biệt (NICU), sử dụng thở máy hoặc dị tật bẩm sinh.

Có 5 nghiên cứu chất lượng cao đã được đưa vào phân tích, với tổng số 775 phụ nữ và 827 trẻ sơ sinh (Fonseca và cs., 2007; O'Brien và cs., 2007; Rode và cs., 2011; Hassan và cs., 2011; Cetingoz và cs., 2011). Điều trị bằng progesterone đặt âm đạo làm giảm đáng kể tỉ lệ

sinh non < 28 tuần (RR = 0,50, 95% CI 0,30-0,81), < 30 tuần (RR = 0,58, 95% CI 0,42-0,80) và < 35 tuần (RR = 0,69, 95% CI 0,55-0,88), RDS (RR = 0,48, 95% CI 0,30-0,76), tổng bệnh suất và tử suất (RR = 0,57, 95% CI 0,38-0,80), nhập NICU (RR = 0,75, 95% CI 0,59-0,94) và thở máy (RR = 0,66, 95% CI 0,44-0,98) (Biểu đồ 1; Bảng 2).

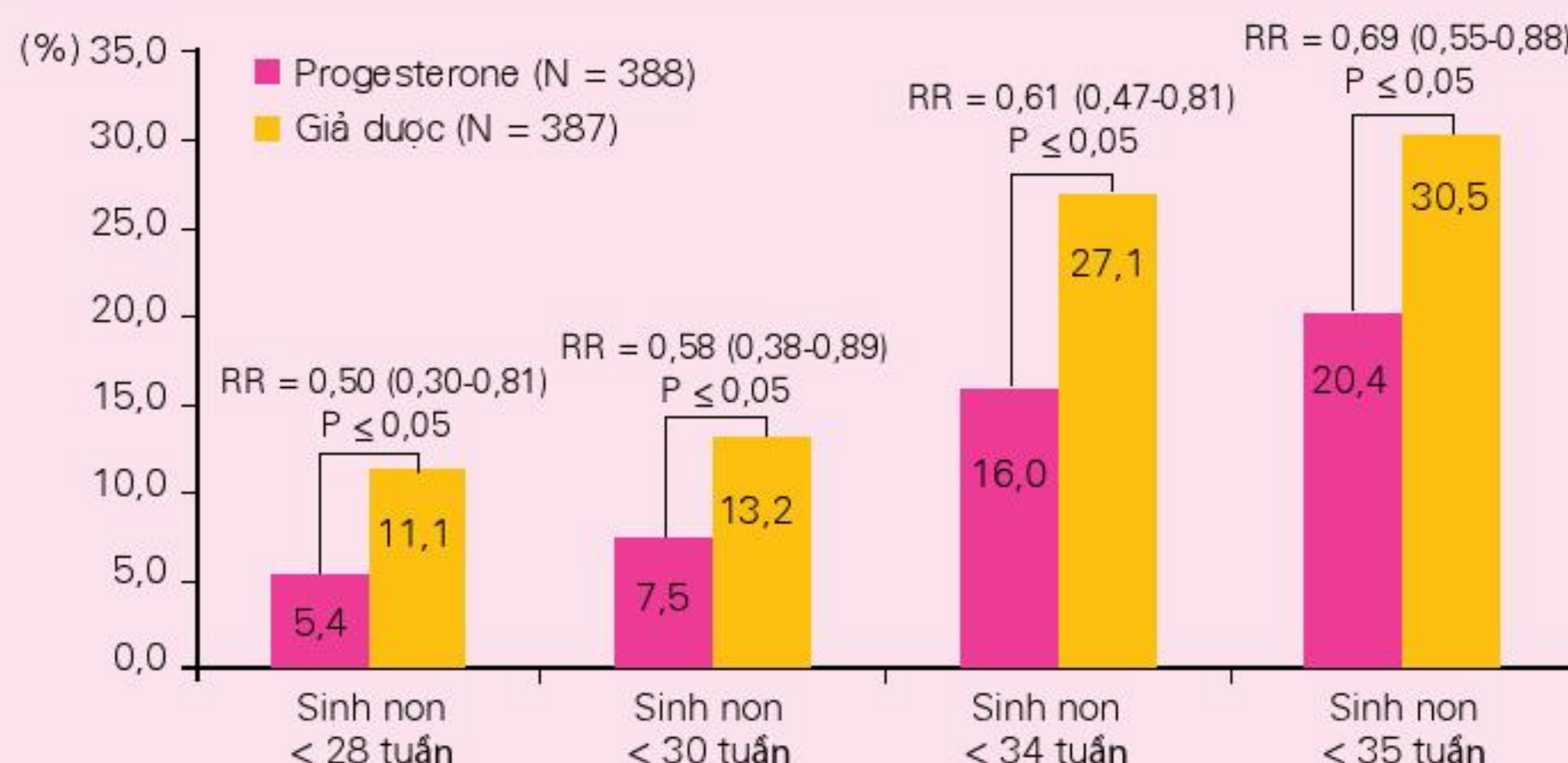
Tóm lại, các bằng chứng cho thấy progesterone đường âm đạo dự phòng được sinh non < 33 tuần ở phụ nữ với CTC ngắn và liên quan với việc giảm bệnh suất sơ sinh. Hơn nữa, điều này được ghi nhận ở cả phụ nữ có hoặc không có tiền sử sinh non.

KHUYẾN CÁO CỦA LIÊN ĐOÀN SẢN PHỤ KHOA QUỐC TẾ (FIGO) (2014)

- Tất cả thai phụ mang đơn thai đều phải được đo độ dài CTC qua siêu âm ngả âm đạo, vào thời điểm thai từ 19 tuần đến 23 tuần 6 ngày.
- Nếu CTC $\leq 25\text{mm}$, sử dụng ngay progesterone dạng viên nang vi hạt 200 mg/ngày hoặc progesterone dạng gel 90 mg/ngày, đặt âm đạo liên tục cho đến khi thai đủ 36 tuần 6 ngày hoặc vỡ ối.

TẠI VIỆT NAM

- Hướng dẫn thai phụ khám thai định kì theo lịch hẹn.
- Phát hiện và xử trí sớm các yếu tố nguy cơ:
 - Điều trị sớm hoặc trước khi mang thai các tình trạng viêm nhiễm âm đạo, viêm tiết niệu không triệu chứng, viêm nha chu.
 - Cẩn thận tìm nguyên nhân và điều trị nếu có tiền sử sinh non.
 - Điều trị những bất thường tử cung như: u xo tử cung, dị dạng tử cung bẩm sinh có thể phẫu thuật trước khi mang thai.
 - Xử trí sớm bất thường CTC: hở eo tử cung, CTC ngắn, tiền sử có khoét chóp CTC.
 - Đo chiều dài CTC 2 lần, vào thời điểm 16 tuần và 23 tuần tuổi thai.
 - Progesterone viên nang dạng vi hạt giảm tỉ lệ sinh non ở thai phụ có nguy cơ cao như CTC ngắn hơn 25mm và / hoặc tiền sử sinh non.



Biểu đồ 1

Bảng 2

Kết cục	Số thử nghiệm	Số biến cố / tổng số		RR gộp (95%)	I ² (%)	NNT (95%)
		⁽¹⁾ P ₄ âm đạo	Giả dược			
Hội chứng suy hô hấp	5	25/411	52/416	0,48 (0,30-0,76)	0	15 (11-33)
Bệnh suất / tử vong sơ sinh ^(*)	5	40/411	72/416	0,57 (0,4-0,81)	0	13 (10-30)
Cân nặng < 1.500g	5	36/410	68/413	0,55 (0,38-0,80)	6	13 (10-30)
Nhập NICU ^(**)	5	85/411	121/416	0,75 (0,59-0,94)	0	14 (8-57)
Thở máy	5	35/411	51/416	0,66 (0,44-0,98)	0	24 (15-408)

^(*)Tần suất của một trong các biến cố: hội chứng suy hô hấp, xuất huyết não thất, viêm ruột hoại tử, nhiễm khuẩn sơ sinh hoặc tử vong sơ sinh

^(*)P₄: progesterone

^(**)NICU (Newborn intensive care unit): đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Berghella et al. (2011). Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestation and previous preterm birth. A meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 117:663-671.
- Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaides KH (2008). Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *UOG*; 31:549-554.
- Conde-Angulo A, Romero M, Nicolaides K et al. (2013). Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 208:1-42.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH (2007). Progesterone and the risk of preterm birth among women with short cervix. *N Engl J Med*; 357:450.
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK et al. (2011). Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *UOG*; 38:18-31.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005). Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*; 352:9-19.
- Mathews TJ, Curtin SC, MacDorman MF (2000). Infant mortality statistics from the 1998 period linked with birth / infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*; 48(12):1-25.
- Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S et al. (2009). Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *The Lancet*; 373:2034-2040.
- Romero M, Nicolaides K, Conde-Angulo A, Tabor A et al. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*; 206:124.e1-e19.
- Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar AH, Serra V et al. (2015). Effectiveness of progesterone to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*; 122:27-37.
- To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH (2004). Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet*; 363:1849-1853.
- To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH (2006). Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol*; 194:1360-1365.

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN và VÔ SINH TPHCM (HOSREM)

Sứ mệnh

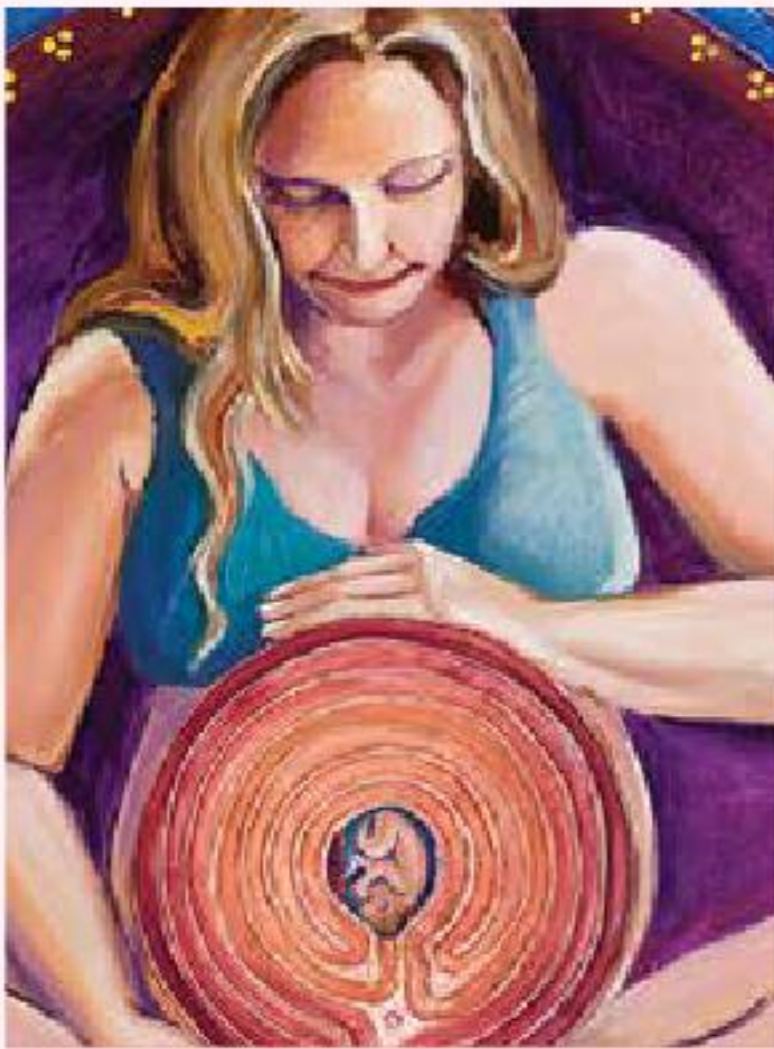
HOSREM thúc đẩy và thực hiện các hoạt động đào tạo liên tục nhằm không ngừng nâng cao năng lực chuyên môn của nhân viên y tế trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản.

Tầm nhìn

Nỗ lực xây dựng HOSREM thành một tổ chức tin cậy, thân thiết, cùng chia sẻ kiến thức và kinh nghiệm, nâng cao năng lực chuyên môn nhằm chăm sóc sức khỏe sinh sản cho cộng đồng với chất lượng ngày càng cao.

Các giá trị cơ bản

Tri thức, sáng tạo, mẫu mực, tiên phong, trách nhiệm và nhân bản.



TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ DỌA SINH NON TỪ NHỮNG QUAN ĐIỂM MỚI

BS. CKII. Nguyễn Bá Mỹ Nhi

Bệnh viện Từ Dũ

GIỚI THIỆU

Sinh non (preterm birth – PTB) được định nghĩa là sinh ra trước khi đủ 37 tuần thai kỳ (WHO).

Một số các thuật ngữ được sử dụng trong chẩn đoán sinh non (Di Renzo và cs., 2006):

- **SPB** (spontaneous preterm birth): sinh non tự phát.
- **SPTL** (spontaneous preterm labor): chuyển dạ sinh non tự nhiên.
- **PTL** (preterm labor): sinh non.
- **PSROM** (preterm spontaneous rupture of membranes): ối vỡ tự nhiên trước ngày dự sinh.
- **PPROM** (preterm premature rupture of membranes): ối vỡ non và thai non tháng, bất thường cổ tử cung (cervical weakness).

WHO (2014) phân loại các mức độ sinh non:

- Cực non: khi trẻ sinh ra trước 28 tuần tuổi thai.
- Rất non: khi trẻ sinh ra từ 28⁰⁷ tuần đến 31⁶⁷ tuần tuổi thai.
- Non: khi trẻ sinh ra từ 32⁰⁷ tuần đến 36⁶⁷ tuần tuổi thai.

Theo thống kê, cứ 100 trẻ sinh ra và sống được thì có đến 12 trẻ sinh non, hậu quả sinh non là trẻ phải đối mặt với nhiễm trùng, khả năng thích nghi kém với môi trường sống ngoài tử cung, vì cơ thể chưa hoàn thiện; sinh non cũng là nguyên nhân chính gây tử vong trẻ sơ sinh tại các quốc gia đã phát triển, làm tiêu tốn một khoản ngân sách không nhỏ cho việc chăm sóc các trẻ sơ sinh non tháng này.

Trì hoãn chuyển dạ sinh non có thể làm giảm tỉ lệ các



biến chứng này, do cải thiện sự phát triển và trưởng thành của các cơ quan và hệ thống, đủ thời gian cho liệu pháp glucocorticoid trước sinh có hiệu quả, góp phần làm giảm suất độ và độ nặng của hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, đồng thời cho phép chuyển tuyến đến nơi có đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực (NICU) (Di Renzo và cs., 2006). Hiện tại, có nhiều quan điểm mới trong điều trị, đặc biệt nhấn mạnh dự phòng sinh non, giúp thai nhi được nuôi dưỡng tốt và càng lâu càng tốt trong tử cung mẹ.

CHẨN ĐOÁN DẠ SINH NON

Không phải tất cả các thai phụ có cơn co tử cung dọa sinh non sẽ diễn tiến sinh non. Nhiều nghiên cứu cho thấy 80% thai phụ có triệu chứng và nghi ngờ dọa sinh non, đã không diễn tiến đến sinh non. Trên thực tế, dọa sinh non thường bị chẩn đoán quá mức, do thiếu phương tiện chẩn đoán hoặc loại trừ “dọa sinh non thực sự” và tiên lượng khả năng diễn tiến sinh non. Một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng lưu ý khi chẩn đoán có dọa sinh non:

- Cơn co tử cung > 30 giây, có ít nhất 4 cơn / 20 phút, sờ cảm nhận được cơn co tử cung và gây đau.
- Có sự biến đổi về vị trí, mật độ, độ dài và / hoặc xóa mờ cổ tử cung.
- Siêu âm ngả âm đạo (độ nhạy cao hơn siêu âm ngả bụng) thấy cổ tử cung ngắn đi.
- Xét nghiệm fetal fibronectin (fFN) giúp ích trong việc đánh giá SPB, làm giảm số bệnh nhân nhập viện không cần thiết, cũng như giảm thời gian nằm viện và chi phí điều trị.

Vì vậy trong các y văn hiện nay, khuyến cáo không điều

trị giảm co cho các thai phụ không có bằng chứng của dọa sinh non, nhất là khi không có các bằng chứng từ các chỉ điểm hình ảnh và sinh học. Hai yếu tố được quan tâm nhiều nhất, có thể tiên lượng được khả năng diễn tiến sinh non, là chiều dài cổ tử cung và fFN. Tiên lượng khả năng diễn tiến đến sinh non có vai trò quan trọng, nhằm có biện pháp dự phòng hợp lý, tránh can thiệp không cần thiết:

- *Chiều dài cổ tử cung*: đo ngoài cơn co tử cung ở tuần thứ 19 đến tuần thứ 24 giúp đánh giá nguy cơ sinh non do cổ tử cung ngắn và chỉ định giải pháp dự phòng như khâu eo tử cung hoặc sử dụng progesterone đặt âm đạo. Chiều dài cổ tử cung đo vào thời điểm chẩn đoán có dọa sinh non giúp tiên lượng diễn tiến xảy ra sinh non trong vòng 7 ngày. Chiều dài cổ tử cung giúp phân biệt nhóm thai phụ có nguy cơ và bình thường là 15mm và 25mm. Tuy nhiên, chiều dài này thay đổi tùy theo nhiều nghiên cứu của các tác giả khác nhau.
- *fFN*: được tìm thấy ở bề mặt trung gian các màng thai (màng ối và màng đệm), bản chất là một protein có khả năng kết dính sinh học, giúp cho túi thai gắn kết với thành cơ tử cung. Nồng độ fFN thấp được tìm thấy trong dịch tiết âm đạo-cổ tử cung ở các thai phụ bình thường, nhưng khi fFN tăng cao ≤ 50 ng/mL (từ tuần 22 trở đi), thai phụ đó có nguy cơ cao bị sinh non.

Từ dấu hiệu của chẩn đoán hình ảnh và chỉ điểm sinh học, điều trị cắt cơn co tử cung không được chỉ định khi fFN âm tính và chiều dài cổ tử cung > 2,5cm (Di Renzo và cs., 2006).

ĐIỀU TRỊ

Trong khi các liệu pháp cắt cơn co tử cung không thể được chỉ định cho tất cả mọi trường hợp SPTL, một số các nghiên cứu cung cấp bằng chứng cho thấy nếu được điều trị thì vẫn tốt hơn là không điều trị. Chưa có thuốc cắt cơn co tử cung hiện tại hoàn hảo đạt 100% hiệu quả và 100% an toàn, mọi cố gắng hiện nay vẫn đang tiếp tục để ngò hầu tìm ra được những thuốc có hiệu quả và

an toàn cao nhất (Jørgensen và cs., 2014).

Sự thật về giảm tử suất và bệnh suất cho trẻ sơ sinh trên các thai phụ có sử dụng thuốc cắt cơn co tử cung không được biết rõ, nhưng chưa có nghiên cứu nào đủ lớn và đủ mạnh về vấn đề đó. Thuốc cắt cơn co tử cung có thể trì hoãn cuộc chuyển dạ sinh nhằm có đủ thời gian để tiếp nhận và phát huy hiệu quả tối ưu của liệu pháp glucocorticoid trước sinh, cũng như sắp xếp chuyển viện khi trẻ còn nằm trong bụng mẹ đến các trung tâm có đơn vị sản sóc sơ sinh tích cực – cả hai điều này đều nhằm làm giảm tử suất và bệnh suất sơ sinh.

Một số thuốc (beta-2-agonist và atosiban) đã được chứng nhận để sử dụng như thuốc điều trị cắt cơn co và chỉ được sử dụng đặc biệt trong điều trị chuyển dạ sinh non (như atosiban). Hầu hết các thuốc chống co thắt có nhiều tác dụng không mong muốn lên nhiều cơ quan. Trên thực tế, dựa trên các chứng cứ y học an toàn và hiệu quả, atosiban đã có nhiều chứng cứ được xem là chọn lựa hàng đầu cắt cơn co tử cung trong điều trị SPTL với mục đích ngăn ngừa hoặc trì hoãn chuyển dạ sinh non.

Vào những năm 1960, điều trị dọa sinh non được đề nghị bao gồm: nằm nghỉ một chỗ, bù dịch, giảm đau và cho các thuốc ức chế oxytocine. Đến năm 1970, FDA phê chuẩn Ritodrine là beta-1-agonist (isoxsuprine). Năm 1980, xuất hiện tiếp các thuốc cắt cơn co tử cung khác như beta-2-agonist (ritodrine, salbutamol, terbutaline, hexaprenaline, orciprenaline, fenoterol); magnesium sulfate; ức chế tổng hợp prostaglandin (PGSIs) như indomethacin. Đến đầu những năm 1990, công bố của nhóm nghiên cứu chuyển dạ sinh non tại Canada đã đưa ra các cảnh báo sử dụng các thuốc thuộc nhóm beta-2-agonist, cho thấy có sự gia tăng tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về tim mạch, phù phổi, đã dẫn đến việc có sự thay đổi dần dần trong điều trị dọa sinh non hoặc không sử dụng điều trị cắt cơn co tử cung bằng beta-2-agonist nữa; hoặc sử dụng các thuốc khác như đối vận receptor oxytocin là atosiban, chẹn kênh canxi (nifedipine) và nitric oxide. Tuy nhiên cho đến hiện nay, dường như chưa có thuốc giảm gò nào tỏ ra

có ưu thế vượt trội về hiệu quả, hơn các thuốc còn lại.

Như vậy, ngoài việc chỉ định liệu pháp glucocorticoid nhằm mục đích hỗ trợ phổi cho sơ sinh, thì các thuốc nào nên được chọn lựa để giúp cho việc trì hoãn chuyển dạ, tạo điều kiện thuận lợi cho liệu pháp glucocorticoid được tiếp nhận và phát huy tối ưu vai trò của mình, đồng thời kịp chuyển tuyến thai phụ đến các trung tâm y tế có sản sóc sơ sinh tích cực? Câu trả lời vẫn còn khá nhiều tranh luận, không phải khó khăn trong lựa chọn theo đặc tính thai phụ và tính ưu việt của từng loại thuốc, mà có lẽ chủ yếu là tùy thuộc vào điều kiện kinh tế, hệ thống và cơ sở y tế cũng như chính sách bảo hiểm của từng quốc gia.

Các thuốc đã được biết đến nhằm giảm gò, bảo vệ não bộ thai nhi, hỗ trợ phổi cho thai:

- Đồng vận beta (ritodrine, terbutaline, salbutamol).
- Đối vận thụ thể oxytocin (atosiban).
- Chẹn kênh canxi (nifedipine, nicardipine).
- Ức chế tổng hợp prostaglandin (indomethacin, sulindac).
- Dẫn chất của nitric oxide (NO donors, GTN).
- Magnesium sulfate.
- Glucocorticoid: cho những bà mẹ có nguy cơ sinh non từ tuần thứ 24 đến tuần thứ 34 của thai kỳ (betamethasone, dexamethasone).

Hiện nay, do có quá nhiều tác dụng không mong muốn như: run giật, phù phổi, nhịp tim nhanh, nhồi máu cơ tim, tăng đường huyết... mà nhóm đồng vận beta hầu như không còn được sử dụng trong điều trị dọa sinh non; FDA (2011) cũng đã ra khuyến cáo không sử dụng terbutaline trong điều trị dọa sinh non.

Đối với nhóm ức chế canxi (nifedipine), tác dụng trì hoãn chuyển dạ sinh non trong 7 ngày như nhóm atosiban, có nhiều cải thiện tốt trên sơ sinh hơn nhóm ức chế beta, tuy nhiên, ngoài các tác dụng phụ ít gặp và có lẽ cũng ít nguy hiểm hơn nhóm đồng vận beta (táo bón, tiêu chảy, nôn ói, chóng mặt, hạ canxi, hạ huyết áp, tăng nhịp tim...), nifedipine lại gặp một khó khăn là thuốc chỉ được FDA phê chuẩn cho điều trị cao huyết

áp chú không điều trị dọa sinh non, khiến các nhà lâm sàng sản khoa đôi khi thiếu tự tin trong việc chỉ định điều trị dọa sinh non với nifedipine.

Atosiban (Tractocile) hiệu quả làm chậm tiến triển chuyển dạ sinh non trong 7 ngày, cũng như nhóm ức chế kênh canxi, atosiban có lẽ có tác dụng phụ ít nguy hiểm hơn nhóm đồng vận beta (chóng mặt, buồn nôn, tăng đường huyết, tăng nhịp tim, hạ huyết áp, phản ứng da tại nơi đưa thuốc vào...) và tần số xảy ra các tác dụng phụ này ít gặp, vì vậy hiện tại, atosiban được RCOG khuyến cáo cho điều trị cắt cơn co tử cung. Thêm vào đó, trong khi nifedipine bị chống chỉ định trên các đối tượng bệnh nhân đái tháo đường, có bệnh lý tim mạch đi kèm hoặc đa thai, thì atosiban lại là thuốc giảm gò thích hợp để được lựa chọn cho các đối tượng bệnh nhân trên. Chính vì các ưu điểm đó, so với 2 nhóm đồng vận beta và ức chế canxi, atosiban dường như được xem là một trong những lựa chọn an toàn cho điều trị dọa sinh non. Hạn chế khi điều trị với atosiban trong dọa sinh non chính là chi phí, do đó, các nhà lâm sàng sản khoa hiện nay vẫn còn cân nhắc chọn lựa giữa atosiban hay ức chế canxi, đặc biệt tại các quốc gia đang phát triển.

Một số thuốc khác như dẫn xuất nitric oxid (Nitroglycerin) qua một số nghiên cứu cho thấy có tác dụng giống ritodrine, tuy nhiên chưa đủ chứng cứ về các tác dụng không mong đợi; còn thuốc ức chế prostaglandin (indomethacin) cũng không đủ chứng cứ y học giúp dự phòng dọa sinh non.

Riêng magnesium sulfate có tác dụng bảo vệ não bộ thai nhi và được chỉ định nhằm mục đích bảo vệ thần kinh của thai nhi và sơ sinh. Cơ chế bảo vệ chưa rõ ràng, nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy sử dụng magnesium sulfate giúp giảm tổn thương não bộ sơ sinh, do đó có thể được chỉ định cho thai phụ với tuổi thai < 30 tuần, dọa sinh non có tiên lượng cuộc sinh xảy ra trong vòng 24 giờ.

KẾT LUẬN

Sinh non và các biến chứng của sinh non là nguyên

nhân gây tử vong sơ sinh hàng đầu tại các quốc gia đã phát triển, làm tổn thất một khoản ngân sách không nhỏ cho việc chăm sóc các trẻ sơ sinh non tháng này. Do đó, việc trì hoãn chuyển dạ sinh non có thể giúp giảm tỉ lệ các biến chứng này, đủ thời gian cho liệu pháp glucocorticoid trước sinh có hiệu quả, góp phần làm giảm suất độ và độ nặng của hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, đồng thời cho phép chuyển tuyến đến nơi có đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực.

Chẩn đoán cần được làm rõ ràng dựa trên các dấu hiệu lâm sàng có cơn co tử cung gây xóa mờ cổ tử cung, các bằng chứng của siêu âm về sự thay đổi chiều dài cổ tử cung và chỉ điểm sinh học fFN có dương tính hay không, để có chiến lược điều trị cụ thể cho các thai phụ có dọa sinh non, chuyển dạ sinh non.

Việc lựa chọn thuốc cắt cơn co tử cung nên được xem xét theo tuổi thai, cơ địa và bệnh lý kèm theo của thai phụ; điều kiện cơ sở y tế; điều kiện tài chính của thai phụ... cần cân nhắc để có một lựa chọn tối ưu, tạo điều kiện thuận lợi trì hoãn chuyển dạ, để đủ thời gian tiếp nhận và phát huy hết hiệu quả của glucocorticoid cho hỗ trợ phổi thai nhi, cũng như kịp thời chuyển viện đến trung tâm có đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACOG (2012). Prediction and Prevention of Preterm Birth. ACOG Practice Bulletin Number 130, October 2012.
2. Di Renzo Gian Carlo, Roura Lluís Cabero and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth (2006). Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Perinat Med; 34:359-366.
3. Jørgensen Jan Stener, Weile Louise Katrine Kjær, Lamont Ronald Francis (2014). Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. University of Southern Denmark, Clinical Institute, Odense University Hospital, Department of Gynaecology and Obstetrics, Odense, Denmark.
4. Lamont RF (2000). The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists. BJOG; 107:439-444.
5. Lyndrup J, Lamont RF (2007). The choice of tocolytics for the treatment of preterm labour: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. Expert Opin Investig Drugs; 16:843-853.
6. Preterm Labor (2013). Practice Guidelines. HealthCare USA.
7. RCOG Guidelines (2011). Tocolysis for Women in Preterm Labour.



SINH BỆNH HỌC CỦA SINH NON TỰ PHÁT

TS. Lê Thị Thu Hà

Bệnh viện Từ Dũ

MỞ ĐẦU

Sinh non là nguyên nhân chính (70%) của bệnh suất và tử suất sơ sinh. Bệnh suất và tử suất trẻ sinh non tỉ lệ nghịch với tuổi thai và cân nặng lúc sinh. Sinh non dẫn đến chứng suy hô hấp trẻ sơ sinh do phổi chưa trưởng thành, tăng nguy cơ xuất huyết trong các não thất, nhiễm trùng huyết, viêm ruột hoại tử.

Tại Hoa Kỳ, sinh non chiếm khoảng 12% thai kỳ, trong đó đa phần là do chuyển dạ sinh non. Những nguyên nhân khác gây sinh non là ối vỡ non, tiền sản giật... và những bệnh lý của mẹ và thai. Theo báo cáo của WHO (2012), tỉ lệ sinh non tại Việt Nam là 9,4%.

Do vậy, việc tìm hiểu sinh bệnh học dẫn đến sinh non nhằm đưa ra biện pháp phòng ngừa hiệu quả là cần thiết.

NGUYÊN NHÂN

Khoảng 70% ca sinh non xảy ra tự phát: sau chuyển dạ sinh non (45%), ối vỡ non (25%); 30% còn lại do những can thiệp vì lý do mẹ hoặc thai (30%) như: tiền sản giật, sản giật, thai chậm phát triển, xuất huyết trong thai kỳ. Có nhiều yếu tố nguy cơ lâm sàng và dịch tễ học kèm với sinh non tự phát. Yếu tố di truyền đang ngày càng được công nhận là yếu tố quyết định quan trọng của sinh non. Tuy nhiên, mức độ tác động của yếu tố di truyền lên sinh non vẫn chưa được biết.

Bảng chứng lâm sàng cho thấy có bốn cơ chế chính dẫn đến sinh non tự phát, đó là:

- Hoạt hóa sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận.
- Đáp ứng viêm mạnh.
- Xuất huyết màng ối.

- Căng tử cung quá mức.

Những tiến trình này có thể được bắt đầu một khoảng thời gian dài trước khi có dấu hiệu chuyển dạ sinh non hoặc ối vỡ non.

HOẠT HÓA SỚM CỦA TRỤC HẠ ĐÔI-TUYẾN YÊN-THƯỢNG THẬN

Căng thẳng là yếu tố thường gặp kích hoạt hàng loạt các đáp ứng thích nghi sinh lý trong thành phần của mẹ và thai. Từ quan điểm này, kích hoạt sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận có thể khởi phát sinh non. Những căng thẳng về thể chất hoặc tâm lý lớn của mẹ (ví dụ: trầm cảm), có thể kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận ở người mẹ và kèm với một tỉ lệ cao của sinh non. Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu chứng minh rằng những phụ nữ với các triệu chứng trầm cảm sớm trong thai kỳ có nguy cơ sinh non gấp 2 lần so với nhóm chứng. Nguy cơ sinh non tăng lên tỉ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của bệnh trầm cảm. Ngoài ra, những dữ liệu xuất phát từ một cơ sở dữ liệu lớn ở New York cho thấy các bà mẹ có rối loạn tâm lý sau chấn thương có nhiều khả năng sẽ sinh non (OR = 2,48, 95% CI 1,05-5,84).

Kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận thai nhi non tháng có thể là kết quả từ bệnh lý mạch máu tử cung-nhau và có một mối tương quan cao với sinh non hơn là sự căng thẳng của mẹ. Trong một nghiên cứu, nguy cơ sinh non tự phát ở thai ≤ 36 tuần tăng gấp bốn đến bảy lần khi có bằng chứng bệnh lý mạch máu tử cung-nhau, tổn thương mạch máu của thai nhi hoặc có sự bất thường của động mạch xoắn ở tử cung. Nghiên cứu khác cho thấy tiền sản giật nặng có nguy cơ sinh non tự phát gấp 3 đến 4 lần so với nhóm chứng. Một nghiên cứu thứ ba cho thấy rằng phụ nữ mang thai lần đầu tiên có sinh non tự phát thì tăng nguy cơ sinh non, tiền sản giật và thai chậm phát triển ở thai kỳ thứ hai so với nhóm không có tiền căn sinh non.

Cơ chế kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận

gây nên sinh non tự phát bao gồm (Hình 1):

- Gia tăng sản xuất nhau thai và giải phóng corticotropin-releasing hormone (CRH).
- Tăng giải phóng chế tiết hormone vỏ thượng thận tuyến yên (adrenocorticotrophic hormone – ACTH) của thai. ACTH kích thích sản xuất các hợp chất estrogen nhau thai và prostaglandin – những chất này có thể kích hoạt cơ tử cung và gây chuyển dạ.

Corticotropin-releasing hormone

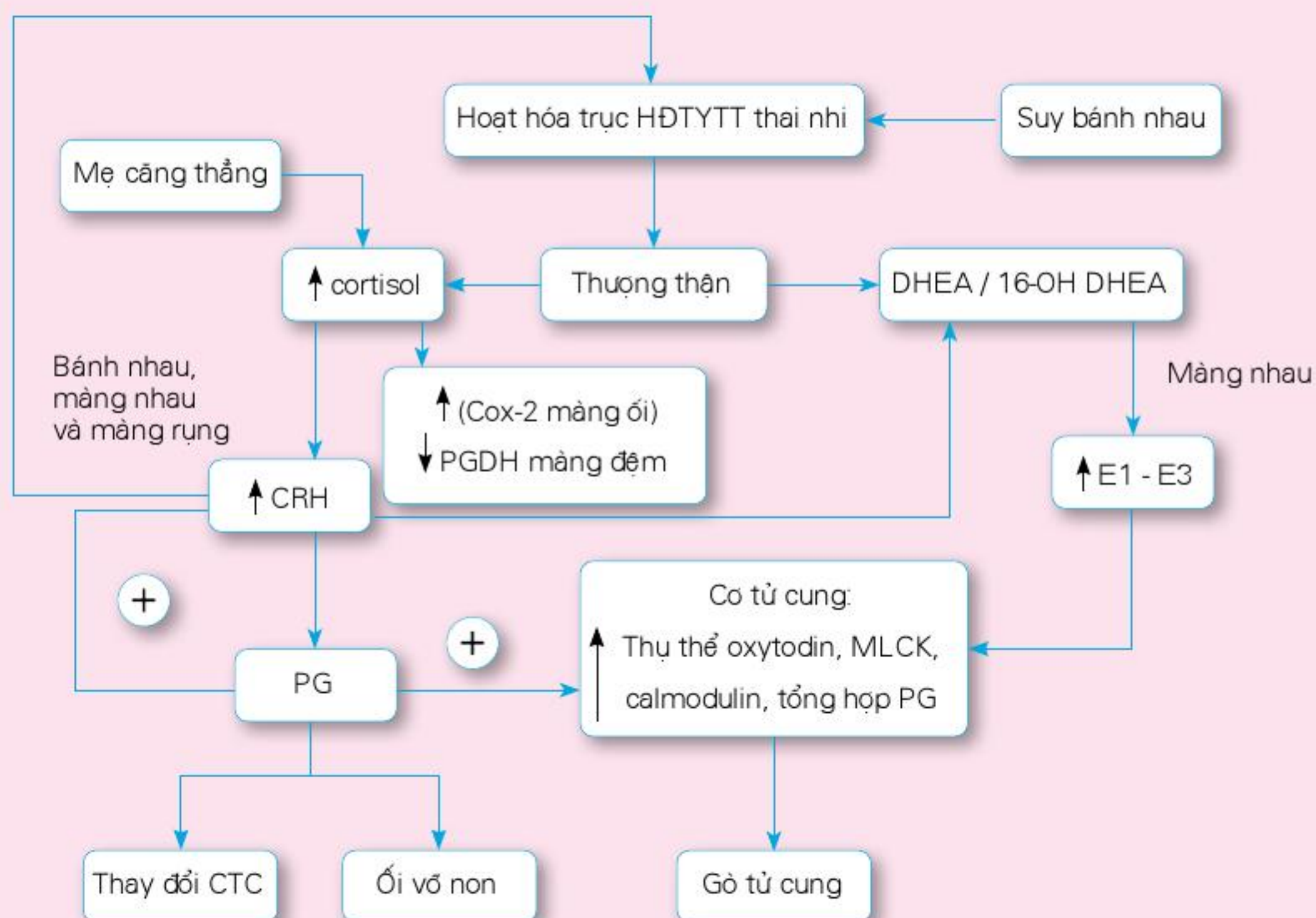
CRH đóng vai trò quan trọng trong cả sinh đủ tháng và sinh non. CRH được chế tiết từ hạ đồi nhưng trong thai kỳ, nó cũng được tạo ra bởi tế bào màng rụng, màng đệm, màng ối, tế bào nuôi và nhau. CRH kích thích tuyến yên chế tiết ACTH, từ đó thúc đẩy giải phóng cortisol từ tuyến thượng thận. Trong trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận của mẹ, cortisol sẽ ức chế vùng hạ đồi và tuyến yên tiết CRH và ACTH (theo vòng phản hồi âm).

Ngoại lại, cortisol kích thích giải phóng CRH trong màng đệm-lá nuôi-màng rụng. CRH kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận của thai nhi, thiết lập một vòng phản hồi dương mạnh. CRH cũng thúc đẩy màng ối-màng đệm-màng rụng sản xuất prostaglandin. Đổi lại, prostaglandin kích thích giải phóng CRH từ nhau thai, tạo ra một vòng lặp thông tin phản hồi tích dương tính thứ hai cho việc chế tiết CRH. CRH kích thích tăng tổng hợp cortisol thượng thận thai nhi và mẹ và sự sản xuất prostaglandin ở bánh nhau, yếu tố này thúc đẩy vòng phản hồi dương, dẫn đến tăng nồng độ CRH, cortisol và prostaglandin.

Sự gia tăng prostaglandin làm thúc đẩy cuộc chuyển dạ thông qua việc hình thành các protease đường sinh dục (như matrix metalloproteinases – MMPs) và gây co cơ tử cung.

Nếu chuỗi các sự kiện nêu trên xảy ra quá sớm trong thai kỳ, có thể dẫn đến dọa sinh non và sinh non.

Tăng kích thước vùng thượng thận của thai nhi tương



Hình 1. Sinh bệnh học của sinh non

Ghi chú: HDTYTT: hạ đồi-tuyến yên-thượng thận; PG: prostaglandin; CTC: cổ tử cung; E1 - E3: estrone, estradiol, estriol; MLCK: miosin light chain kinase; Cox-2: cyclooxygenase-2

quan với tăng hoạt động tuyến thượng thận, đo được bằng siêu âm ba chiều. Đây là yếu tố dự báo tiềm năng của sự căng thẳng liên quan đến sinh non.

Estrogen

Kích hoạt của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận thai cũng dẫn đến sinh non qua một con đường liên quan đến estrogen. ACTH tiết ra từ tuyến yên thai nhi kích thích tuyến thượng thận tổng hợp dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA), được chuyển đổi sang 16-hydroxy-DHEA-S trong gan của thai nhi. CRH ở nhau thai cũng có thể làm tăng sản xuất DHEA ở tuyến thượng thận thai một cách trực tiếp. Nhau thai chuyển các tiền chất androgen này thành estrone (E1), estradiol (E2), và estriol (E3), trong đó, sự hiện diện của estrogen receptor-alpha (ER-alpha), kích hoạt cơ tử cung bằng cách gia tăng sự hình thành vùng chuyển tiếp, thụ thể oxytocin, hoạt động prostaglandin và các enzyme chịu

trách nhiệm cho sự co cơ (myosin light-chain kinase MLCK, calmodulin).

Nghiên cứu tiền cứu thấy rằng nồng độ E3 trong nước bọt phụ nữ sinh non ở tuổi thai 24-34 tuần đơn thai cao hơn nhóm sinh đủ tháng. Nồng độ E3 trong nước bọt gia tăng đột biến xảy ra 3-4 tuần trước khi chuyển dạ.

ĐÁP ỨNG VIÊM MẠNH

Viêm là một quá trình phối hợp cao được thiết lập tại chỗ để bảo vệ cơ thể. Khi kiểm soát đúng cách, viêm là có lợi; nhưng khi rối loạn điều hòa, nó sẽ trở thành có hại.

Dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy mối liên quan giữa sinh non tự phát và các tác nhân gây viêm đường niệu dục và nhiễm trùng hệ thống.



Viêm nha chu có thể đóng vai trò trong việc khởi phát chuyển dạ sinh non.

Viêm màng ối-màng đệm lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp trong sinh non hơn sinh đủ tháng, ước tính đến 50% sinh non trước 30 tuần thai kì.

Sự gắn kết của các phân tử của vi khuẩn với các thụ thể Toll-like (TLR) trong các tế bào của màng rụng, màng ối-màng đệm, cổ tử cung, nhau thai và tế bào bạch cầu thường trú gây ra các yếu tố phiên mã NF-kappaB, lần lượt gây nên một loạt các phản ứng viêm của bà mẹ và / hoặc thai nhi và dẫn đến sinh non.

Phản ứng thông qua trung gian TLR này cuối cùng được đặc trưng bởi sự hiện diện của bạch cầu trung tính được kích hoạt, kể đến là các đại thực bào và các yếu tố trung gian tiền viêm khác nhau được kích hoạt (ví dụ: interleukin [IL] 1, 6, và 8; TNF, yếu tố kích thích thuộc bạch cầu hạt (G-CSF), yếu tố kích thích-2 (CSF-2) và MMPs). Các chất trung gian ban đầu quan trọng của phản ứng này là IL-1beta và TNF, tăng cường sản xuất prostaglandin trong màng ối và màng rụng trong khi ức chế enzyme chuyển hóa prostaglandin, 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase (PGDH) ở màng đệm. Ngoài ra, IL-1 beta và / hoặc TNF thúc đẩy trực tiếp tác động của MMPs trên màng đệm, màng ối, màng rụng và cổ tử cung làm suy yếu màng thai dẫn đến vỡ ối non.

Hơn nữa, viêm màng ối được kết hợp với tẩm nhuộm miễn dịch IL-8 và CSF-2 ở màng rụng, các yếu tố này huy động bạch cầu trung tính có khả năng giải

phóng thêm MMPs và IL-1 beta và / hoặc TNF làm tăng thêm đáng kể IL-8 và CSF-2 trong tế bào màng rụng của thai đủ tháng. TNF-alpha đóng một vai trò bổ sung, vì nó có thể gây ra chết tế bào sinh lí. Nồng độ TNF và sự chết tế bào sinh lí gia tăng trong tế bào biểu mô màng ối đã được liên kết với ối vỡ non.

Viêm màng ối được liên kết với tăng sản xuất IL-6 ở màng ối và màng rụng, thúc đẩy sản xuất prostaglandin và G-CSF – những yếu tố này huy động và kích hoạt bạch cầu trung tính. Sự kích hoạt bổ sung cũng đóng một vai trò trong sinh non đã nêu trên. Như vậy, cả hai đáp ứng viêm của mẹ và thai đối với nhiễm trùng đều có thể dẫn đến sinh non và ối vỡ non. Ngược lại, có sự hiện diện của vi khuẩn nhưng không có đáp ứng viêm, không phải lúc nào cũng gây ra một kết quả bất lợi.

Vi khuẩn

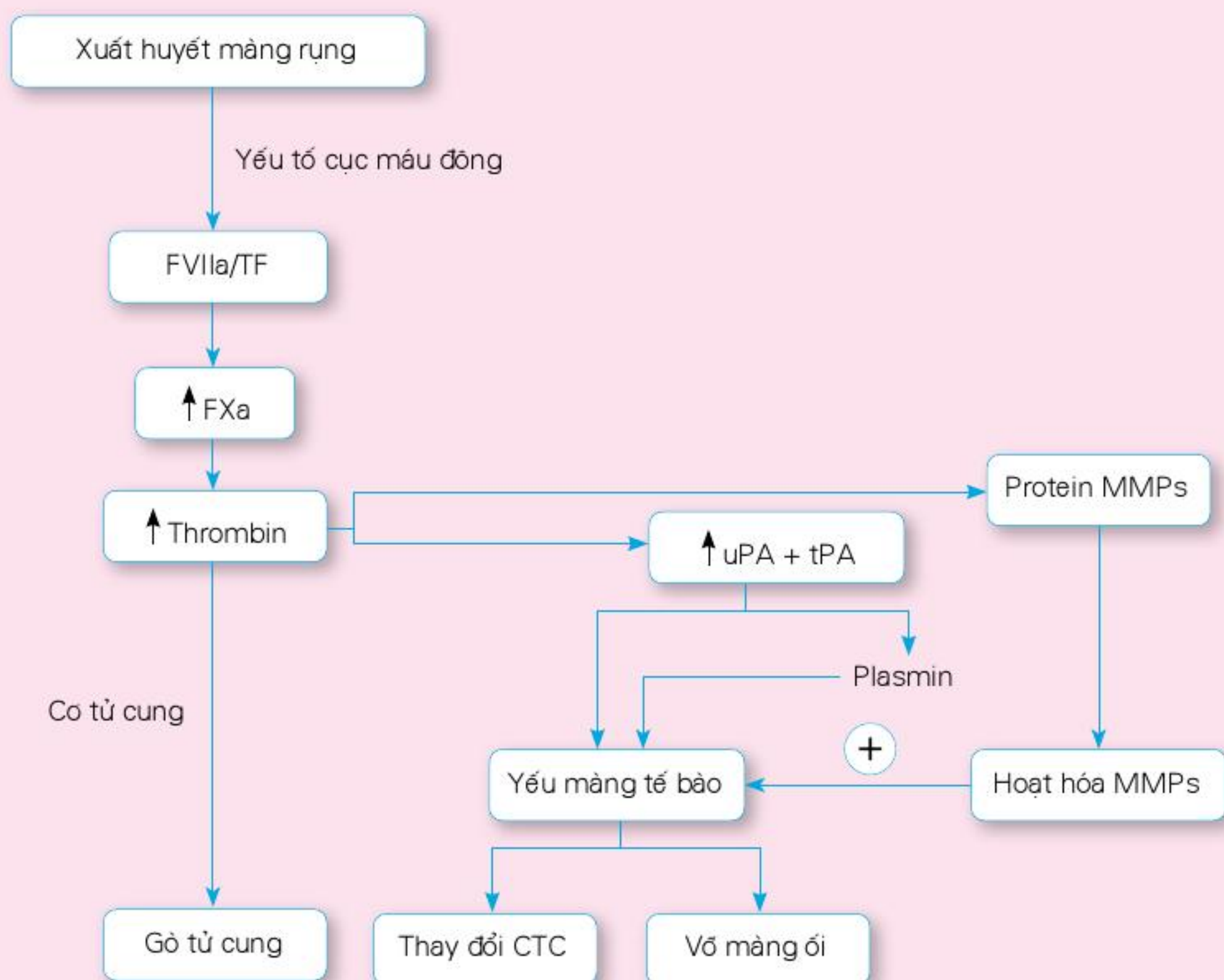
Bên cạnh đáp ứng viêm, vi khuẩn còn có vai trò trực tiếp trong sinh bệnh học của sinh non. Vài loại vi khuẩn như: *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides* và *Enterobacter* có khả năng sinh men protease, collagenase và elastase, có thể làm yếu màng thai. Vi khuẩn còn sản xuất men phospholipase A2 (giúp tổng hợp prostaglandin) và endotoxin chất kích thích cơ cơ tử cung gây sinh non.

XUẤT HUYẾT MÀNG RỤNG

Chảy máu âm đạo từ xuất huyết màng rụng kèm với nguy cơ sinh non và vỡ ối non. Xuất huyết màng rụng (bong nhau) do mạch máu màng rụng bị tổn thương, biểu hiện trên lâm sàng là chảy máu âm đạo hoặc hình thành khối máu tụ sau nhau.

Sinh non có liên kết mạnh mẽ đến bằng chứng mô học của tổn thương và xuất huyết của động mạch xoắn ở tử cung.

Sự phát triển của ối vỡ non trong nhau bong non có thể liên quan đến nồng độ cao của yếu tố mô tại



Hình 2. Cơ chế xuất huyết màng ối gây sinh non

Ghi chú: FVIIa: yếu tố VIIa; TF: yếu tố mô; FXa: yếu tố Xa; uPA: yếu tố hoạt hóa urokinase-type plasminogen; tPA: yếu tố hoạt hóa tissue-type plasminogen

màng ối, các yếu tố trung gian tế bào chính của hiện tượng đông máu. Sau hiện tượng xuất huyết trong tử cung từ nhau bong non, yếu tố mô của màng ối kết hợp với yếu tố VIIa để kích hoạt yếu tố Xa và đồng yếu tố của nó là yếu tố Va, để tạo ra thrombin (Hình 2). Ngoài tính chất cầm máu của nó, thrombin gắn vào thụ thể protease kích hoạt màng ối điều hòa tiến trình hoạt động của các protease như MMPs.

Nhau bong non có thể được đi kèm với một quá trình viêm không do nhiễm trùng. Những nghiên cứu về protein cung cấp bằng chứng cho thấy protease và chuỗi hemoglobin tự do kích hoạt miễn dịch bẩm sinh và tăng cường tiến trình viêm dẫn đến ối vỡ non và sinh non. Ngoài ra, thrombin là một chất cảm ứng mạnh của IL-8 trong tế bào màng ối, do vậy, các bạch cầu trung tính thâm nhiễm dày đặc hiện diện

trong trường hợp nhau bong non kèm với ối vỡ non không do nhiễm trùng.

Xuất huyết màng ối gây ra thoái biến thrombin tại chỗ. Yếu tố nội tiết như progesterone đóng vai trò điều tiết quan trọng. Thrombin cũng giúp tổng hợp các yếu tố của hệ thống tiêu sợi huyết trong các tế bào màng ối. Tuy nhiên, tác dụng chính của thrombin là ức chế sự hủy fibrin qua thể hệ của chất ức chế type-1 plasminogen (PAI-1). Điều này cho phép tránh hiện tượng xuất huyết trong việc thiết lập nhau bong non.

Những nghiên cứu ở phòng thí nghiệm cho thấy một lượng nhỏ thrombin được sinh ra trong quá trình đông máu có thể làm tăng về tần số, cường độ và trương lực của cơn co tử cung; hiệu ứng này bị ức chế bởi chất ức chế thrombin.



TỬ CUNG CĂNG QUÁ MỨC

Đa thai, đa ối và những nguyên nhân khác gây căng tử cung quá mức là yếu tố nguy cơ gây sinh non. Sự căng quá mức cơ tử cung tạo ra những mối nối khoảng cách (gap junction) trong cơ, tăng thụ thể oxytocin, tăng sản xuất prostaglandin E2 và F2 và kinase của chuỗi nhẹ myosin – đó là những sự kiện quan trọng của cơn co tử cung và mở cổ tử cung. Sự căng của tử cung góp phần kích hoạt cơ tử cung và các màng thai sản xuất cytokine, prostaglandin và collagenase, dẫn đến sinh non.

Thay đổi cổ tử cung

Hở eo tử cung liên quan đến tình trạng xóa mờ cổ tử cung khi chưa vào chuyển dạ, dẫn đến sảy thai hoặc sinh non.

Hở eo tử cung do yếu tố tại chỗ cổ tử cung thì hiếm gặp. Thường gặp hơn là do tiến trình ngăn dần cổ tử cung do hoạt hóa của con đường viêm từ xuất huyết màng ối tại một thời điểm trong thai kỳ khi không có cơn co tử cung. Như vậy, thay đổi cổ tử cung xảy ra mà không có dấu hiệu ối vỡ non hoặc dọa sinh non báo trước.

KẾT LUẬN

Có khoảng 70% trường hợp sinh non xảy ra tự phát: sau chuyển dạ sinh non (45%), ối vỡ non (25%); còn lại do những can thiệp vì lý do mẹ hoặc thai (30%) như: tiền sản giật, sản giật, thai chậm phát triển, xuất huyết trong thai kỳ.

Bốn cơ chế bệnh sinh chính gây sinh non bao gồm:

- Hoạt hóa sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận.
- Đáp ứng viêm mạnh.
- Xuất huyết màng ối.
- Căng tử cung quá mức.

Các cơ chế này có một con đường chung cuối cùng liên quan đến sự hình thành các tác nhân gây tăng trương lực cơ tử cung và protease, làm yếu màng thai và lớp đệm cổ tử cung. Mặc dù mỗi cơ chế có đặc điểm riêng nhưng không hoàn toàn tách biệt nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arcuri F, Toti P, Buchwalder L et al. (2009). Mechanisms of leukocyte accumulation and activation in chorioamnionitis: interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha enhance colony stimulating factor 2 expression in term decidua. *Reprod Sci*; 16:453.
2. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I et al. (2003). Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*; 157:14.
3. Hitti J, Nugent R, Boutain D et al. (2007). Racial disparity in risk of preterm birth associated with lower genital tract infection. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 21:330.
4. Kelly R, Holzman C, Senagore P et al. (2009). Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*; 170:148.
5. Li D, Liu L, Odouli R (2009). Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*; 24:146.
6. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC (1992). Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol*; 11:32.
7. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G et al. (2004). Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol*; 191:1996.
8. Miyake K (2007). Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol*; 19:3.
9. Murphy CC, Schei B, Myhr TL, Du Mont J (2001). Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*; 164:1567.
10. Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, Bryant-Greenwood GD (2000). Fetal membrane distention: Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol*; 182:50.
11. Pierce BT, Pierce LM, Wagner RK et al. (2000). Hypoperfusion causes increased production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated, dually perfused placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol*; 183:863.
12. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A (2009). Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 22:423.



CẬP NHẬT TIỀN LƯỢNG VÀ PHÒNG NGỪA SINH NON THEO Y HỌC CHỨNG CỨ

BS. CKII. Nguyễn Duy Linh

Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

Những can thiệp làm giảm bệnh tật và tử vong sơ sinh có thể phân ra 3 cấp độ:

- Cấp độ I: tác động trực tiếp đến tất cả phụ nữ trước và khi mang thai nhằm ngăn chặn và làm giảm nguy cơ sinh non.
- Cấp độ II: làm mất đi hay làm giảm đi nguy cơ sinh non trên thai phụ có yếu tố nguy cơ (YTNC): *tiền sử sinh non hay tử cung bất thường hoặc có YTNC trong thai kì hiện tại: đa thai, ra huyết.*
- Cấp độ III: bắt đầu khi có chuyển dạ sinh non (có cơn gò, vỡ ối, ra huyết âm đạo) với mục tiêu ngăn ngừa sinh non hay cải thiện dự hậu trên trẻ sinh non.

Hầu hết những can thiệp sản khoa nhằm làm giảm tỉ lệ bệnh tật và tử vong trên trẻ sinh non nằm ở cấp độ III. Những can thiệp này chủ yếu làm giảm tỉ lệ bệnh

tật ở trẻ non tháng hơn là làm giảm tỉ lệ sinh non. Dự phòng cấp độ II đòi hỏi phải xác định được YTNC và làm giảm nguy cơ sinh non, cả 2 việc đều tương đối khó. Dự phòng cấp độ I được thực hiện tại Châu Âu nhưng không được ủng hộ tại Hoa Kỳ (Iams, 2008).

DỰ PHÒNG CẤP ĐỘ I

Trước mang thai

- Giáo dục trong cộng đồng: cho mọi người biết việc sinh non là nguyên nhân gây tử vong trẻ nhỏ hàng đầu và nhận thức được nguy cơ sinh non khi nạo hút thai hay sinh thiết nội mạc tử cung... (Iams, 2008).
- Cung cấp dinh dưỡng: bổ sung vitamin đầy đủ trước khi mang thai làm giảm nguy cơ dị tật thai. Tuy nhiên, việc bổ sung này không làm giảm tỉ lệ sinh non (Fall,

2009). Mặc dù vài nghiên cứu cho thấy có sự giảm nhẹ tỉ lệ sinh non khi bổ sung acid folic trước mang thai (Bukowski, 2009). Tuy nhiên hiện tại, nhiều bằng chứng mới vẫn chưa cho thấy rõ được lợi ích này (Lassi, 2013).

- Hút thuốc lá: có mối liên quan giữa hút thuốc với sinh non và trẻ nhẹ cân (Burguet, 2004). Việc phơi nhiễm với thuốc lá liên quan đến việc tăng nguy cơ sinh cực non (< 32 tuần) (Qiu, 2014).

Khi mang thai

- Cung cấp dinh dưỡng trong thai kì:
 - Trong 1 phân tích gộp (meta-analysis) của thư viện Cochrane cho thấy rằng việc cung cấp canxi không có hiệu quả làm giảm tỉ lệ sinh non < 37 tuần, < 34 tuần và trẻ nhẹ cân.
 - Cung cấp vitamin C và E cũng không cho thấy hiệu quả trong việc phòng ngừa sinh non.
- Ngưng hút thuốc trong thai kì: việc ngưng thuốc lá trong thai kì sẽ làm giảm tỉ lệ sinh trẻ nhẹ cân, sinh non và tăng trọng lượng thai nhi.
- Chăm sóc tiền thai: việc khám thai định kì làm giảm tỉ lệ sinh non so với khám không đầy đủ. Ngược lại, việc khám thai nhiều lần hơn khuyến cáo cũng làm tăng tỉ lệ sinh non so với khám ít hơn.
- Chăm sóc nha chu: nguy cơ sinh non liên quan đến bệnh viêm nha chu nặng và nguy cơ này càng tăng khi xảy ra trong thai kì. Việc chăm sóc răng miệng có mục đích làm giảm tỉ lệ sinh non. Tuy nhiên, theo meta-analysis gồm nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên (RCT) cho thấy điều trị viêm nha chu không làm giảm tỉ lệ sinh non và trẻ nhẹ cân.
- Tầm soát phụ nữ nguy cơ thấp:

Tầm soát và điều trị nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng nhằm phòng ngừa viêm cầu thận, từ đó làm giảm tỉ lệ sinh non. Tuy nhiên, việc tầm soát và điều trị nhằm phòng ngừa sinh non không được chấp nhận.

Mặc dù nhiễm trùng đường sinh dục được xem như làm tăng nguy cơ sinh non, nhưng việc điều trị bằng kháng sinh không làm giảm nguy cơ này. Việc tầm soát và điều trị nhiễm *Ureaplasma*, *Streptococcus nhóm B* và *Trichomonas* không làm giảm tỉ lệ sinh non. Trong các meta-analysis cho thấy việc điều trị

viêm âm đạo do vi khuẩn bằng kháng sinh có thể làm giảm nguy cơ sẩy thai muộn nhưng không làm giảm nguy cơ sinh non và vỡ ối non trên thai phụ có nguy cơ thấp. Trên thai phụ có tiền căn sinh non, việc điều trị cũng không làm ảnh hưởng đến nguy cơ sinh non. Chỉ có trên những phụ nữ có khuẩn âm đạo bất thường, việc điều trị mới có thể làm giảm nguy cơ sinh non < 37 tuần.

Siêu âm âm đạo thường qui trong tam cá nguyệt II để đánh giá chiều dài cổ tử cung (CTC) trên những thai kì không biến chứng có thể xác định được những phụ nữ có nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, độ nhạy lại thấp, chỉ 35-40%. Khâu CTC (cervical cerclage – CC) trên những thai phụ có CTC ngắn, không có tiền căn sinh non, lại không hiệu quả.

DỰ PHÒNG CẤP ĐỘ II

Trước mang thai

Chủ yếu dựa vào tiền sử sinh non lần trước. Hỏi bệnh sử cẩn thận sẽ có rất nhiều thông tin về nguy cơ sinh non tái phát cũng như biết được những nguy cơ có thể giải quyết trước khi mang thai tiếp theo (bất thường ống Müllerian, sử dụng progesterone hay CC) (Iams, 2008). Những YTNC nội khoa trước mang thai có thể được xác định trong 40% trường hợp sinh non. Việc giải quyết các YTNC này trước khi có thai sẽ đem lại nhiều lợi ích: kiểm soát đường huyết, hen phế quản hay cao huyết áp. Tuy nhiên, hiện chưa có bằng chứng cho thấy những can thiệp này có thể làm giảm tỉ lệ sinh non (Iams, 2008).

Một nghiên cứu RCT sử dụng azithromycin kết hợp metronidazole mỗi 4 tháng trước khi mang thai trên những phụ nữ có tiền căn sinh non < 34 tuần nhằm dự phòng sinh non. Kết quả không làm giảm tỉ lệ sinh non tái phát.

Khi mang thai

Dự phòng cấp độ II sinh non theo chỉ định

Chủ yếu liên quan đến phụ nữ có nguy cơ bị tiền sản

giật (TSG): con so, song thai, đái tháo đường, cao huyết áp mạn, các biến chứng do TSG hay thai chậm tăng trưởng trong tử cung (IUGR)... (Iams, 2008).

Theo Cochrane, sử dụng thuốc kháng tiểu cầu (chủ yếu là aspirin) trong phòng ngừa TSG và các biến chứng cho thấy có sự giảm nhẹ tỉ lệ sinh non.

Việc cung cấp canxi liều cao trong thai kỳ (≥ 1 g/ngày) làm giảm được nguy cơ cao huyết áp, TSG và sinh non. Việc sử dụng canxi liều thấp (< 1 g/ngày) từ tuần thứ 20 của thai kỳ cũng cho thấy giảm được tỉ lệ TSG.

Việc sử dụng các chất chống oxy hóa không cho thấy sự khác biệt so với giả dược trong việc phòng ngừa TSG, TSG nặng và sinh non.

Dự phòng cấp độ II sinh non tự nhiên

- Thay đổi sinh hoạt:

Mặc dù chưa có đủ chứng cứ về lợi ích của nghỉ ngơi tại giường, hạn chế làm việc và quan hệ tình dục. Tuy nhiên, các hoạt động trên vẫn được khuyến cáo nhằm làm giảm tỉ lệ sinh non trên những thai kỳ có nguy cơ sinh non tự nhiên hay sinh non theo chỉ định. Yost thấy không có mối liên quan giữa quan hệ tình dục và sinh non tái phát.

- Dinh dưỡng:

Trên những thai phụ có tiền căn sinh non và đơn thai, việc cung cấp omega-3 hàng ngày từ tuần 16-22 đến tuần 36 thai kỳ (bên cạnh sử dụng 17 α -hydroxyprogesterone caproate 250mg tiêm bắp mỗi tuần) cho thấy có hiệu quả trong việc làm giảm tỉ lệ sinh < 37 tuần. Trong một tổng quan hệ thống, tỉ lệ sinh non thấp hơn ở nhóm sử dụng dầu cá so với nhóm chứng.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu gần đây về việc sử dụng omega-3 dự phòng trên những thai phụ đơn thai, không triệu chứng, có tiền căn sinh non lại thấy tuổi thai trung bình khi sinh giữa nhóm sử dụng omega-3 và nhóm chứng là giống nhau, tỉ lệ sinh non < 37 tuần, < 34 tuần cũng giống nhau.

- Progesterone:

- Vai trò progesterone trên bệnh nhân đơn thai:

- * CTC ngắn: trên những thai phụ *không triệu*

chứng, chiều dài CTC (CL) ≤ 15 mm lúc 22 tuần, sử dụng progesterone 200mg mỗi đêm. Tỉ lệ sinh non thấp hơn ở nhóm sử dụng progesterone so với giả dược. Trên thai phụ *không triệu chứng*, CL ≤ 25 mm, việc sử dụng progesterone làm giảm tỉ lệ sinh non < 33 tuần, < 35 tuần và < 28 tuần.

- * Tiền căn sinh non: trong 1 meta-analysis, việc sử dụng progesterone trên những thai phụ có tiền sử sinh non làm giảm tỉ lệ sinh non < 34 tuần và < 37 tuần.

- * Tiền căn sinh non và CTC ngắn:

Trên những thai phụ đơn thai, tiền căn sinh non và CTC ngắn < 25 mm trong tam cá nguyệt II, sử dụng progesterone dự phòng làm giảm tỉ lệ sinh non 53%, giảm tỉ lệ bệnh lí và tử vong chu sinh 57%.

Điều trị duy trì progesterone đặt âm đạo sau khi ngưng dọa sinh non cho thấy có tác dụng làm kéo dài thai kỳ thêm 1,29 tuần; giảm tỉ lệ sinh non < 37 tuần, giảm dọa sinh non tái phát và giảm nhiễm trùng sơ sinh.

- Vai trò progesterone trên bệnh nhân đa thai:

Trên bệnh nhân song thai, progesterone vẫn chưa cho thấy có hiệu quả. Trong một meta-analysis (nghiên cứu STOPPIT) cho thấy tỉ lệ thai lưu và sinh non < 34 tuần không khác nhau giữa nhóm sử dụng progesterone và placebo. Kết quả tương tự trong nghiên cứu PREDICT. Việc gia tăng liều progesterone tự nhiên từ 200mg lên 400mg cũng không cho thấy kết quả tốt hơn trên thai phụ song thai 2 nhau, 2 ối.

Tuy nhiên, theo báo cáo của El-Refaie W trong một nghiên cứu RCT với 224 thai phụ song thai 2 ối lại thấy thai kỳ được kéo dài hơn, tỉ lệ sinh non < 32 tuần và < 34 tuần thấp hơn ở nhóm sử dụng progesterone so với không sử dụng.

- Khâu eo CTC (CC):

- * Vai trò CC trên bệnh nhân đơn thai:

Trong meta-analysis trên thai phụ *đơn thai*, *tiền sử sinh non*, CL ngắn < 25 mm trước 24 tuần thấy tỉ lệ sinh non < 35 tuần thấp hơn ở nhóm CC so với nhóm không CC. Tỉ lệ sinh non < 37 tuần, 32 tuần, 28 tuần và 24 tuần cũng giảm hơn ở nhóm được CC. Trên những thai phụ có CL ngắn ≤ 15 mm, việc CC dự phòng không làm giảm tỉ

lệ sinh non < 33 tuần. Tuy nhiên, trên thai phụ song thai, CL ngắn, việc CC làm tăng tỉ lệ sinh non < 35 tuần lên gấp 2 lần.

Vai trò của progesterone và CC trong phòng ngừa sinh non trên thai phụ đơn thai, tiền căn sinh non và CTC ngắn không khác nhau. Kết quả tương tự khi so sánh hiệu quả của đặt progesterone, CC và pessary.

* Vai trò CC trên bệnh nhân đa thai:

CC trên thai phụ song thai không có tác dụng kéo dài thêm thai kì hay phòng ngừa sinh non, đặc biệt ở thai phụ có nguy cơ cao. Trong 1 tổng quan của Cochrane, khi so với nhóm chứng, không có sự khác biệt về tỉ lệ sinh non < 34 tuần và < 35 tuần khi thực hiện CC.

Trong meta-analysis của Saccone G trên những thai phụ song thai, CL < 25mm trước tuần 24 thai kì được CC so với nhóm chứng. Kết quả không có sự khác biệt về tỉ lệ sinh non < 34 tuần giữa 2 nhóm. Hơn nữa, tỉ lệ sinh cực non và hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) lại còn cao hơn ở nhóm CC. Với kết quả đó, việc CC không được khuyến cáo trên những thai kì song thai có CL ngắn.

Roman A trong 1 nghiên cứu thực hiện khâu eo CTC dưới chỉ định của siêu âm (UIC) cho những thai phụ song thai cho thấy không có sự khác biệt về thời điểm sinh, tỉ lệ sinh < 28 tuần, < 32 tuần hay < 34 tuần. Trên những thai phụ có CL ≤ 15mm, UIC giúp kéo dài thêm thai kì so với nhóm chứng, tỉ lệ sinh < 34 tuần thấp hơn và tỉ lệ trẻ nhập hồi sức sơ sinh (NICU) cũng thấp hơn. Tác giả kết luận: trên thai phụ song thai có CL ≤ 15mm trước tuần thứ 24, UIC hầu hết giúp kéo dài thêm thai kì > 4 tuần, giảm tỉ lệ sinh < 34 tuần và giảm tỉ lệ nhập NICU so với nhóm chứng.

▪ Pessary:

* Pessary trên thai phụ đơn thai: trong nghiên cứu PECEP trên những thai phụ có CTC ≤ 25mm lúc 20-23 tuần được sử dụng pessary so với điều trị bảo tồn. Tỉ lệ sinh < 34 tuần có dấu hiệu thấp hơn ở nhóm pessary so với nhóm chứng.

* Pessary trên thai phụ đa thai: trên thai phụ song thai, đặt pessary không làm giảm tỉ lệ sinh non và các dự hậu khác. Như trong một nghiên cứu RCT với 1.180 thai phụ song thai được chia làm 2

nhóm đặt và không đặt pessary cho thấy không có sự khác nhau về tỉ lệ sinh < 34 tuần, tử vong sơ sinh và dự hậu khác trên thai nhi.

DỰ PHÒNG CẤP ĐỘ III

Chẩn đoán sớm sinh non

Việc giáo dục cho thai phụ nhận biết sớm những dấu hiệu và triệu chứng của sinh non (*cơn gò tử cung, vỡ ối hay ra huyết âm đạo*) hay tiếp xúc với y tá hàng ngày, hàng tuần, thậm chí theo dõi cơn co tử cung bằng monitoring hàng ngày cũng không làm giảm tỉ lệ sinh non trên thai phụ có nguy cơ (Iams, 2008).

Điều trị cho thai phụ có nguy cơ cấp tính sinh non

Việc điều trị làm ngưng chuyển dạ sinh non khi CTC đã xóa và mở hay khi ối vỡ chỉ nhằm mục đích kéo dài thêm thai kì đủ thời gian để chuyển mẹ và thai nhi đến trung tâm chăm sóc sơ sinh tốt hơn hay giúp cho corticosteroid đủ thời gian tác dụng.

Điều trị kháng sinh cho tất cả thai phụ dọa sinh non nhằm phòng ngừa nhiễm trùng sơ sinh do *Streptococcus nhóm B* đã được khuyến cáo.

Điều trị corticosteroid cho mẹ giúp làm giảm tỉ lệ bệnh tật và tử vong chu sinh do ARDS, xuất huyết não, viêm ruột hoại tử, thiếu sản phế quản phổi, nhiễm trùng sơ sinh 24 giờ đầu sau sinh (Iams, 2008).

Trong trường hợp nếu nguy cơ sinh non vẫn còn sau liều corticosteroid đầu tiên ≥ 7 ngày, việc điều trị corticosteroid lặp lại cho thấy có tác dụng làm giảm ARDS và các biến chứng nặng trên thai nhi.

Thuốc giảm co

Theo Cochrane, việc sử dụng nhóm chẹn kênh canxi (CCB) có tác dụng kéo dài thai kì thêm 2-7 ngày. Nhóm ức chế receptor oxytocin (ORAs: atosiban) chưa chứng minh được sự vượt trội là giảm co khi so sánh với placebo, nhóm betamimetic hay nhóm CCB trong việc kéo dài thêm thai kì hay các dự hậu trên trẻ sơ sinh. Nhóm CCB có vài ưu

điểm hơn nhóm ORAs mặc dù nhóm ORAs ít tác dụng phụ hơn. Các nhóm thuốc khác như nhóm betamimetic cũng có tác dụng duy trì chuyển dạ thêm 48 giờ nhưng lại có nhiều tác dụng phụ. Nhóm magnesium sulphate cho thấy không có hiệu quả trong việc phòng ngừa chuyển dạ sinh non. Nhóm ức chế prostalandin (cyclo-oxygenase – COX) vẫn chưa cho thấy lợi ích rõ ràng so với placebo hay các thuốc giảm co khác.

Haas David M trong một nghiên cứu tổng quan từ 95 nghiên cứu RCT sử dụng thuốc giảm co nhận thấy rằng: so với giả dược, tỉ lệ kéo dài thêm thai kì ít nhất 48 giờ cao nhất khi sử dụng nhóm COX, tiếp theo là nhóm magnesium sulfate, CCB, betamimetic và atosiban. So với placebo, tác dụng phụ thường gặp nhiều hơn ở nhóm betamimetic, tiếp theo là nhóm magnesium sulfate và nhóm CCB. Nhóm ức chế prostalandin và CCB là những thuốc giảm co tốt nhất trong số 3 thuốc hàng đầu được xếp loại với mục đích trì hoãn thai kì thêm 48 giờ; giảm ARDS, tử vong sơ sinh và các tác dụng phụ trên mẹ.

Chăm sóc sau khi vỡ ối non

Điều trị ối vỡ non bao gồm: *theo dõi chuyển dạ, tình trạng nhiễm trùng, sử dụng corticosteroid hay kháng sinh...* Việc sử dụng ampicillin kết hợp erythromycin hay erythromycin và / hoặc co-amoxiclav cho thấy có tác dụng kéo dài thai kì, giảm tỉ lệ viêm màng ối và giảm tỉ lệ bệnh tật trẻ sơ sinh.

Trong một tổng quan của Kenyon cho thấy việc sử dụng kháng sinh khi ối vỡ non có hiệu quả làm giảm tỉ lệ viêm màng ối, giảm tỉ lệ trẻ sinh trong 48 giờ và 7 ngày, tỉ lệ bệnh tật ở trẻ sơ sinh cũng giảm. Tuy nhiên, tác giả lưu ý khi sử dụng co-amoxiclav có thể làm tăng tỉ lệ viêm ruột hoại tử cho thai nhi.

Chăm sóc sau điều trị cấp tính chuyển dạ sinh non

Việc tiếp tục ức chế cơn gò tử cung bằng các nhóm CCB, betamimetic hay magnesium sulfate sau khi đã cắt được cơn co cấp tính không có tác dụng làm giảm tỉ lệ sinh non.

Phương pháp sinh trên trẻ non tháng

Trên trẻ sinh non, mổ lấy thai không làm cải thiện

du hậu trẻ sơ sinh. Bên cạnh đó, mổ lấy thai còn làm tăng nguy cơ trẻ bị ARDS. Trong trường hợp trẻ sinh cực non ($\leq 1.250g$), vẫn chưa có bằng chứng về việc mổ lấy thai làm giảm tỉ lệ tử vong và di chứng não khi trẻ được 2 tuổi.

KẾT LUẬN

Hầu hết những can thiệp với mục đích làm giảm tỉ lệ sinh non chưa cho thấy được dấu hiệu tích cực. Một vài các can thiệp sản khoa như: tầm soát nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng, điều trị corticosteroid trước sinh, dự phòng nhiễm GBS cũng góp phần làm giảm tỉ lệ tử vong ở trẻ. Tuy nhiên, những đóng góp quan trọng làm tăng tỉ lệ sống còn của trẻ có được là từ công tác chăm sóc trẻ sơ sinh ngày càng tốt hơn.

Vai trò dự phòng sinh non tái phát của progesterone ngày càng được khẳng định. Việc hỏi tiền sử sinh non và đo CL cũng rất quan trọng, giúp phát hiện những trường hợp hở eo CTC hay CTC ngắn trên thai kì đơn thai để từ đó có chỉ định CC dự phòng kịp thời.

Vai trò dự phòng TSG của aspirin và bổ sung canxi liều cao có tác dụng dự phòng TSG tái phát, cũng góp phần làm giảm tỉ lệ sinh non theo chỉ định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bukowski R (2009). Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med; Vol.6, No.5, e1000061.
2. Burguet A (2004). The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. BJOG An Int J Obstet Gynaecol; Vol.111, No.3,258-265.
3. Fall Caroline HD (2009). Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: a meta-analysis of effects on stillbirths and early and late neonatal mortality. Food Nutr Bull; Vol.30,1-16.
4. Iams JD (2008). Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet; Vol.371, No.9607,164-175.
5. Lassi ZS (2013). Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. Cochrane Database Syst Rev; No.3.
6. Qiu J (2014). Passive smoking and preterm birth in urban China. Am J Epidemiol; Vol.180, No.1,94-102.



Thông tin, kiến thức về sức khỏe, tâm lý, sinh lý sinh sản nam giới
để nâng cao chất lượng cuộc sống cho nam giới

Thông tin y tế

Thông tin cộng đồng

Câu hỏi thường gặp

Thư viện





CÁC YẾU TỐ THUẬN LỢI SINH NON

BS. Nguyễn Quốc Tuấn

Đại học Y Dược Cần Thơ

ĐẠI CƯƠNG

- Có nhiều yếu tố thuận lợi dẫn đến chuyển dạ sinh non và sinh non. Một vài yếu tố có thể điều trị được, một số yếu tố khác không thể thay đổi. Xác định yếu tố dẫn đến chuyển dạ sinh non tự nhiên trước khi mang thai hoặc đang có thai trong giai đoạn sớm (trong 3 tháng đầu thai kỳ) có thể giúp bác sĩ điều trị và ngăn chặn các biến chứng của sinh non.
- Tiền căn sinh non là yếu tố mạnh nhất dẫn đến sinh non trong lần mang thai tới, thời điểm sinh non thường xảy ra trùng với thời điểm sinh non lần trước.
- Cổ tử cung ngắn ở tuần thứ 16-28 cũng là yếu tố dự đoán nguy cơ sinh non ở lần mang thai này.
- Khoảng cách giữa 2 lần mang thai gần nhau cũng là yếu tố thuận lợi dẫn đến chuyển dạ sinh non.

- Chuyển dạ sinh non có thể xảy ra ở những trường hợp không có yếu tố thuận lợi.

CÁC YẾU TỐ THUẬN LỢI DẪN ĐẾN SINH NON

Mẹ

- Tuổi mẹ < 18 hoặc > 40.
- Tiền căn gia đình sinh non, đặc biệt là sản phụ từng là người bị sinh non.
- Tiền căn sẩy thai ở 3 tháng giữa thai kỳ.
- Tiền căn phẫu thuật vùng chậu.
- Trình độ học vấn, xã hội thấp.
- BMI (chỉ số khối cơ thể) quá thấp (gầy) hoặc quá cao (béo phì).

Trong thai kì

- Xuất huyết âm đạo, đặc biệt là xuất huyết nhiều lần trong 3 tháng đầu thai kì.
- Làm việc quá sức.
- Yếu tố tâm lí: li dị, người thân mất.
- Môi trường: nóng, ô nhiễm môi trường.
- Hút thuốc.
- Dinh dưỡng kém trong thai kì.
- Khám thai không đầy đủ.
- Thiếu máu Hb < 10 g/dL.
- Mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục.
- Nhiễm khuẩn niệu.
- Bệnh nhiễm khuẩn hệ thống, viêm thận bể thận, viêm ruột thừa.
- Phẫu thuật vùng bụng trong thai kì.
- Tử cung bất thường, u xơ tử cung.
- Đa thai, đa ối.
- Vỡ ối khi thai còn non tháng.
- Nhau tiền đạo, nhau bong non.
- Thai chậm tăng trưởng trong tử cung, thai dị dạng.

TIỀN CĂN SINH NON NHIỀU LẦN

Một loạt nghiên cứu cho thấy rằng nếu sản phụ tiền căn có sinh non 1 lần thì tỉ lệ sinh non ở lần sau là 15-30%, nếu tiền căn sinh non 2 lần thì tỉ lệ sinh non lần sau là 60%. Nếu sau khi sinh non 1 lần, sản phụ đã sinh đủ tháng được 1 lần thì nguy cơ sinh non lần mang thai kế tiếp sẽ giảm nhiều.

Có 2 nghiên cứu cho thấy rằng khoảng 5-7% những trường hợp đã sinh non sẽ bị tái phát khi mang thai lần tiếp theo. Nghiên cứu này cũng cho thấy nếu sản phụ không có tiền căn sinh non thì nguy cơ bị sinh non ở lần mang thai này là khoảng 0,2-0,8%.

Một nghiên cứu đoàn hệ đánh giá hình thái sinh non của lần mang thai trước với nguy cơ tái phát tình trạng sinh non ở lần mang thai kế tiếp cho thấy rằng: nếu lần mang thai trước sản phụ bị sinh non tự nhiên thì ở

lần mang thai này, tỉ lệ bị sinh non là 31,6%, nếu lần mang thai trước sản phụ sinh non do có chỉ định chấm dứt thai kì thì lần mang thai này tỉ lệ sinh non là 23%. Một sản phụ nếu lần mang thai trước bị chuyển dạ sinh non tự nhiên thì ở lần mang thai này, nguy cơ chuyển dạ sinh non tự nhiên tăng gấp 5-6 lần và nguy cơ sinh non do chỉ định chấm dứt thai kì cũng tăng nhẹ (RR = 1,61, 95% CI 0,98-2,67). Một sản phụ lần mang thai trước có chỉ định sinh non thì ở lần này, nguy cơ chỉ định sinh non tăng (RR = 9,10, 95% CI 4,68-17,71) và nguy cơ chuyển dạ sinh non tự nhiên cũng tăng (RR = 2,70, 95% CI 2,00-3,65).

Một sản phụ song thai nếu lần mang thai trước đó bị sinh non thì lần mang thai này, tỉ lệ sinh non sẽ cao hơn so với những sản phụ song thai mà lần mang thai trước đó sinh đủ tháng (67,3% so với 20,9%).

TIỀN CĂN SẤY THAI

Một thống kê hệ thống cho thấy những nhóm tiền căn có phá thai thì tỉ lệ bị sinh non cao hơn nhóm tiền căn không có phá thai (8,7% so với 6,8%; OR = 1,27, 95% CI 1,12-1,44), nguy cơ sinh non cũng sẽ tăng theo số lần phá thai.

Sẩy thai tự nhiên, đặc biệt ở những trường hợp tái phát nhiều lần hoặc sẩy thai tự nhiên trong 3 tháng giữa thai kì cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ sinh non.

HỖ TRỢ SINH SẢN

Thai kì từ các phương pháp hỗ trợ sinh sản cũng có nguy cơ cao sinh non, nguyên nhân là tỉ lệ đa thai ở những thai kì có áp dụng phương pháp hỗ trợ sinh sản cao hơn.

ĐA THAI

Đa thai chiếm khoảng 2-3% ca sinh nhưng chiếm khoảng 17% những trường hợp sinh dưới 37 tuần và chiếm khoảng 23% những trường hợp sinh dưới 32 tuần (Kiely,

1998). Ngày nay, do tỉ lệ áp dụng các phương pháp hỗ trợ sinh sản tăng, nên tỉ lệ đa thai cũng tăng, hậu quả là tỉ lệ chuyển dạ sinh non cũng tăng. Đa thai gây sinh non có thể là do tử cung căng quá mức, tăng thể tích trong buồng tử cung hoặc do cổ tử cung bị yếu. Ngoài ra, còn có các yếu tố đặc biệt khác có thể ảnh hưởng đến tình trạng chuyển dạ sinh non, ví dụ: trong những trường hợp song thai, nồng độ estrogen, progesterone và steroid tăng hơn so với những trường hợp đơn thai.

XUẤT HUYẾT ÂM ĐẠO

Xuất huyết âm đạo ở 3 tháng đầu hoặc 3 tháng giữa thai kì làm tăng nguy cơ sinh non và vỡ ối non khi thai non tháng. Những sản phụ có tình trạng xuất huyết trong 3 tháng đầu thai kì có nguy cơ cao chuyển dạ sinh non hơn những trường hợp khác (Smaill và Vazquez, 2007).

NHIỄM KHUẨN

Những nghiên cứu thuộc các lĩnh vực khác nhau (dịch tễ học, mô bệnh học, vi sinh...) đều cho thấy rằng có mối liên hệ giữa tình trạng viêm nhiễm với chuyển dạ sinh non.

Nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng

Chưa có bằng chứng rõ ràng tình trạng nhiễm khuẩn niệu có liên quan đến chuyển dạ sinh non. Một nghiên cứu của Cardiff Birth Survey bao gồm 25.000 ca sinh trong giai đoạn 1970-1979 cho thấy nhiễm khuẩn niệu không liên quan đáng kể đến tình trạng chuyển dạ sinh non chung (OR = 1,21, 95% CI 0,96-1,53) (Meis và cs., 1995) và chuyển dạ sinh non tự nhiên (OR = 1,07, 95% CI 0,78-1,46). Trong một vài nghiên cứu cho thấy rằng điều trị nhiễm khuẩn niệu sẽ làm giảm tỉ lệ viêm thận - bể thận (RR = 0,23, 95% CI 0,13-0,41) và sẽ làm giảm tỉ lệ chuyển dạ sinh non (Smaill và Vazquez, 2007).

Nhiễm khuẩn khác

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng có mối liên quan

giữa chuyển dạ sinh non và nhiễm khuẩn như nhiễm *Streptococcus* nhóm B, *Chlamydia trachomatis*, viêm âm đạo do vi khuẩn, lậu cầu, giang mai và *Trichomonas vaginalis*.

CHẾ ĐỘ SINH HOẠT

Sinh hoạt hàng ngày và làm việc

Nếu người mẹ làm việc nhiều, có thể làm tăng nguy cơ sinh non; nguyên nhân có thể là do máu tới tử cung ít, cơ thể tăng cường tổng hợp các hormone (ví dụ: corticotropin-releasing hormone, catecholamine). Tuy nhiên, cho đến nay mối liên quan giữa các hoạt động của sản phụ với sinh non chưa rõ ràng.

Một nghiên cứu hồi cứu bao gồm 8.711 sản phụ đơn thai. Kết quả cho thấy nhóm sản phụ đi hoặc đứng làm việc > 5 giờ/ngày thì nguy cơ sinh non cao hơn nhóm sản phụ đi hoặc đứng làm việc < 2 giờ/ngày (OR = 3,3, 95% CI 1,4-8,0) (Henriksen và cs., 1995). Một nghiên cứu về mối liên quan của tình trạng căng thẳng trong nghề nghiệp và tình trạng sinh non do chuyển dạ sinh non tự nhiên, ối vỡ non hoặc phải khởi phát chuyển dạ do chỉ định y khoa. Tổng cộng, có 2.929 sản phụ đơn thai tuổi thai 22-24 tuần. Các yếu tố được ghi nhận là: thời gian làm việc mỗi tuần, các yếu tố liên quan đến nghề nghiệp như: tư thế làm việc, làm việc với máy móc công nghiệp, làm việc quá sức, áp lực về tinh thần và tác động của môi trường làm việc. Kết quả:

- Yếu tố liên quan đến nghề nghiệp không ảnh hưởng đến tình trạng chuyển dạ sinh non tự nhiên hoặc chỉ định khởi phát chuyển dạ khi thai non tháng ở 2 nhóm con so và con rạ.
- Tình trạng tăng số giờ làm việc mỗi tuần sẽ làm tăng đáng kể tình trạng chuyển dạ sinh non ở người con so.
- Các yếu tố liên quan đến nghề nghiệp làm tăng tình trạng ối vỡ khi thai non tháng (các yếu tố này độc lập với nhau) ở những người con so, còn ở người con rạ thì không thấy.

Những nghiên cứu khác cho thấy tư thế làm việc (đứng lâu), thời gian làm việc trong tuần nhiều (> 36 giờ/tuần, > 45 giờ/tuần) (Mamelle và cs., 1984), nâng vật nặng, làm việc trong môi trường nhiều tiếng ồn... cũng là những yếu tố thuận lợi làm chuyển dạ sinh non.

Làm việc quá nhiều (> 40 giờ/tuần), làm việc trái giờ (làm ngoài giờ từ 7 giờ sáng đến 5 giờ chiều), công việc bắt buộc phải đứng lâu (đứng liên tục > 3-4 giờ/ngày), nâng vật nặng là các yếu tố có thể gây sinh non, thai nhỏ hơn tuổi thai, sẩy thai và phần nào làm huyết áp tăng cao trong thai kì.

Một nghiên cứu khác cho thấy rằng:

- (1) Trong 100 sản phụ làm việc > 40 giờ: nguy cơ sinh non là 1,2 (95% CI 0,3-2,2). Nguy cơ sẩy thai là 2,0 (95% CI -2,4 đến 8,5). Không tăng nguy cơ thai nhỏ hơn tuổi thai.
- (2) Trong 100 sản phụ làm việc ngoài giờ (làm ban đêm, chiều tối hoặc xoay vòng): nguy cơ sinh non là 0,3 (95% CI -0,4 đến 1,0). Nguy cơ sẩy thai là 1,4 (95% CI -0,5 đến 3,6), nguy cơ này tăng cao nếu làm việc thường xuyên vào ban đêm. Không tăng nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung.
- (3) Trong 100 sản phụ đứng lâu khi làm việc (≥ 4 giờ/ngày): nguy cơ sinh non là 0,9 (95% CI -0,1 đến 1,9). Nguy cơ sẩy thai là 1,9 (95% CI 0,1-3,8). Nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung là 1,6 (95% CI -0,3 đến 3,8).
- (4) Trong 100 sản phụ phải nâng vật nặng khi làm việc: nguy cơ sinh non là 0,1 (khoảng tứ phân vị – interquartile range -0,7 đến 2,0). Nguy cơ sẩy thai là 0,2 (khoảng tứ phân vị -3,2 đến 5,3). Nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung là 0,8 (khoảng tứ phân vị 0,4-1,6).
- (5) Trong 100 sản phụ làm việc nặng quá sức: nguy cơ sinh non là 0,7 (khoảng tứ phân vị 0,3-1,1). Nguy cơ sẩy thai là 1,4 (khoảng tứ phân vị -8,2 đến 2,4). Không tăng nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung (khoảng tứ phân vị -0,4 đến 0,0).

Quan hệ tình dục

Quan hệ tình dục không là yếu tố nguy cơ gây sinh non. Tuy nhiên, ở những sản phụ có yếu tố thuận lợi gây chuyển dạ sinh non như tiền căn đã sinh non, cổ tử cung ngắn, đa thai, đa ối, nhau tiền đạo thì không nên quan hệ tình dục (Berghella và cs., 2002).

Chế độ ăn

Chế độ ăn không ảnh hưởng đến chuyển dạ sinh non. Một vài nghiên cứu (không phải là tất cả) cho thấy rằng nếu sản phụ ít dùng đồ biển hoặc acid béo omega-3 (n-3) thì nguy cơ chuyển dạ sinh non cao hơn. Một nghiên cứu hồi cứu về dịch tế học trên 8.729 phụ nữ Đan Mạch không dùng dầu cá thì tỉ lệ chuyển dạ sinh non cao hơn nhóm có dùng dầu cá (7,1% so với 3-4%).

Cân nặng của sản phụ

Sản phụ có cân nặng trước khi mang thai quá mức hoặc BMI cao cũng làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non. Những sản phụ béo phì sẽ tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non do có các biến chứng nội khoa. Béo phì trước khi mang thai sẽ làm tăng nguy cơ ối vỡ non khi thai non tháng.

Béo phì liên quan đến những bệnh lí nội khoa như: cao huyết áp trong thai kì, tiểu sản giật, đái tháo đường trong thai kì. Một tổng quan hệ thống thực hiện vào năm 2010 cho thấy rằng những trường hợp béo phì trong thai kì làm tăng nguy cơ chỉ định khởi phát chuyển dạ khi thai non tháng hơn so với những trường hợp có BMI bình thường (RR = 1,30, 95% CI 1,23-1,37; 5 nghiên cứu) và nguy cơ này tăng tương ứng với tình trạng tăng cân của người mẹ. Tuy nhiên, tỉ lệ chuyển dạ sinh non tự nhiên không khác nhau giữa các nhóm. Một tổng quan hệ thống thực hiện vào năm 2009, sau khi loại trừ các yếu tố nhiễu như: chủng tộc, tuổi, số con và tình trạng hút thuốc cho thấy không có mối liên hệ giữa trọng lượng sản phụ trước khi mang thai với tình trạng chuyển dạ sinh non tự nhiên (thai < 37 tuần) (OR

= 0,87, 95% CI 0,74-1,04; 3 nghiên cứu đoàn hệ bao gồm 18.063 phụ nữ). Tuy nhiên, một nghiên cứu đoàn hệ trong cộng đồng (thực hiện năm 2013) bao gồm 1,5 triệu sản phụ đơn thai cho thấy thừa cân và béo phì làm tăng nguy cơ khởi phát chuyển dạ do chỉ định y khoa ở mọi tuổi thai và làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non khi tuổi thai 22-27 tuần (Han và cs., 2011).

Hút thuốc

Hút thuốc có liên quan đến nguy cơ sinh non. Trong một nghiên cứu tiền cứu cho thấy rằng nếu người mẹ hút 1-9 điếu thuốc/ngày sẽ làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non ở thai 33-36 tuần (OR = 1,1, 95% CI 1,1-1,2), nguy cơ chuyển dạ sinh non cũng tăng khi thai nhỏ hơn 32 tuần (OR = 1,3, 95% CI 1,2-1,5). Nếu người mẹ hút > 10 điếu thuốc/ngày, nguy cơ sinh non sẽ tăng với OR = 1,4 (95% CI 1,3-1,4) khi thai 33-36 tuần và OR = 1,6 (95% CI 1,4-1,8) khi thai nhỏ hơn 32 tuần (Kyrklund-Blomberg và Cnattingius, 1998). Sự tác động này có thể giải thích là do khi sản phụ hút thuốc sẽ làm tăng tỉ lệ nhau bong non, nhau tiền đạo, vỡ màng ối non và thai chậm tăng trưởng trong tử cung. Với những trường hợp này, đôi khi cần phải chấm dứt thai kì khi thai non tháng.

Stress

Khi người mẹ bị áp lực tâm lí sẽ làm tăng nguy cơ sinh non, các nghiên cứu cho thấy rằng nguy cơ tăng gấp 1,5-2 lần ở những sản phụ bị áp lực tâm lí (Kramer và cs., 2009).



YẾU TỐ CỔ TỬ CUNG VÀ TỬ CUNG

Cổ tử cung ngắn

Có mối liên quan giữa chiều dài cổ tử cung đo bằng siêu âm và tuổi thai khi sinh. Khi chiều dài cổ tử cung $\leq 35\text{mm}$, $\leq 30\text{mm}$, $\leq 26\text{mm}$, $\leq 20\text{mm}$ và $\leq 13\text{mm}$ thì nguy cơ sinh non lần lượt là 2,35%, 3,79%, 6,19%, 9,49% và 13,99%. Chiều dài cổ tử cung đo ở tuần 16-28 ngắn là yếu tố nguy cơ chuyển dạ sinh non (Newman và cs., 2008).

Phẫu thuật trên cổ tử cung

Khoét chóp cổ tử cung trong những bệnh lí ở cổ tử cung có liên quan rất nhiều đến nguy cơ sẩy thai muộn hoặc sinh non. Khi khoét chóp thì một lượng lớn sợi collagen ở cổ tử cung bị mất, làm giảm khả năng chịu đựng của cổ tử cung, dẫn đến chuyển dạ sinh non và sinh non. Mặt khác, khoét chóp sẽ làm mất các tuyến ở cổ tử cung; khi có thai, cổ tử cung sẽ không hình thành được nút nhầy, hậu quả là tăng nguy cơ nhiễm trùng màng ối và tăng nguy cơ ối vỡ non và chuyển dạ sinh non. Ngoài ra, những vết sẹo trên cổ tử cung làm cổ tử cung không mềm mại, làm tăng tỉ lệ ối vỡ non.

Tử cung

Tử cung dị dạng bẩm sinh hay mắc phải có liên quan đến sinh non và nguy cơ này phụ thuộc vào tình trạng bất thường của tử cung. Ở những trường hợp tử cung 1 sừng, tỉ lệ sinh non là 17% (Heinonen, 2007). Sản phụ có tử cung đôi có nguy cơ chuyển dạ sinh non cao hơn so với sản phụ có tử cung bình thường (29% so với 3%). Những nghiên cứu về mối liên quan giữa kích thước nhân xo và tình trạng sinh non cho thấy rằng những khối nhân xo có kích thước $\geq 5\text{-}6\text{cm}$ sẽ làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non, nguyên nhân có thể là nhân xo này làm giảm thể tích buồng tử cung. Một số nguyên nhân từ tử cung gây chuyển dạ sinh non có thể điều trị bằng phẫu thuật như: vách ngăn tử cung, tử cung 2 sừng, dính buồng tử cung, nhân xo tử cung.

BỆNH LÝ CỦA MẸ

Bệnh lý mạn tính của người mẹ

Bệnh lý mạn tính của người mẹ có liên quan đến tình trạng sinh non do yếu tố của người mẹ hoặc con, ví dụ: cao huyết áp trong thai kỳ, bệnh lý thận, đái tháo đường type 1.

Bệnh tự miễn

Có những bằng chứng cho thấy một vài bệnh lý tự miễn sẽ làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non (ví dụ: bệnh lý tuyến giáp tự miễn, bệnh nhiễm trùng đường ruột). Tuy nhiên, mối liên quan giữa các bệnh tự miễn và sinh non cần được nghiên cứu thêm.

Thiếu máu

Một nghiên cứu đoàn hệ bao gồm 173.031 sản phụ cho thấy rằng những sản phụ thiếu máu nặng ($Hb < 9,5 \text{ g/dL}$) ở tuần thứ 12 của thai kỳ sẽ tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non ($OR = 1,68$, 95% CI 1,29-2,21). Một phân tích gộp cũng cho kết quả tương tự là có sự tăng nhẹ tỉ lệ sinh non ở những trường hợp thiếu máu nhẹ ($OR = 1,32$, 95% CI 1,01-1,74), ở những trường hợp này thường là thiếu máu ở giai đoạn sớm của thai kỳ. Thiếu máu ở 3 tháng cuối thai kỳ thường không liên quan đến sinh non.

DO THAI

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung cũng có liên quan đến sinh non tự nhiên hoặc chỉ định chấm dứt thai kỳ khi thai non tháng.

Thai dị dạng

Thai dị dạng là một trong những nguyên nhân gây sinh non. Nguyên nhân có thể là hậu quả của dị dạng thai làm tăng nguy cơ chuyển dạ sinh non (đa ối do hẹp thực

quản) hoặc do dị dạng có chỉ định chấm dứt thai kỳ sớm.

Giới tính của thai nhi

Giới tính nam cũng là yếu tố thuận lợi của sinh non tự nhiên. Hai nghiên cứu về mô học của bánh nhau cho thấy rằng bánh nhau của bé trai có tỉ lệ viêm mạn tính nhiều hơn bánh nhau của bé gái. Tác giả cho rằng có thể hệ thống miễn dịch của người mẹ đáp ứng với mô của bé trai nhiều hơn bé gái.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berghella V, Klebanoff M, McPherson C et al. (2002). Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis* treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*; 187:1277.
2. Han Z, Mulla S, Beyene J et al. (2011). Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*; 40:65.
3. Heinonen PK (1997). Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertil Steril*; 68:224.
4. Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ (1995). Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*; 102:198.
5. Kiely JL (1998). What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol*; 41:3.
6. Kramer MS, Lydon J, Séguin L et al. (2009). Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol*; 169:1319.
7. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S (1998). Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*; 179:1051.
8. Mamelle N, Laumon B, Lazar P (1984). Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol*; 119:309.
9. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ et al. (1995). Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 173:590.
10. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD et al. (2008). Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*; 112:508.
11. Smaill F, Vazquez JC (2007). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; CD000490.
12. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR (1991). Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol*; 78:14.



HIỆU QUẢ CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP LÀM GIẢM NGUY CƠ SINH NON

BS. Nguyễn Quốc Tuấn

Đại học Y Dược Cần Thơ

ĐẠI CƯƠNG

- Tại Hoa Kỳ, có khoảng 12% trường hợp sinh trước 37 tuần. Khoảng 20% sinh non là do chỉ định chấm dứt thai kỳ vì lý do y khoa như: thai chậm tăng trưởng trong tử cung, tiền sản giật, nhau tiền đạo, ra huyết âm đạo nhiều..., 80% còn lại là do sinh non tự nhiên do chuyển dạ sinh non hay vỡ ối non khi thai non tháng.
- Yếu tố nguy cơ sinh non có thể chia làm 2 nhóm: nhóm yếu tố nguy cơ có thể điều trị được và nhóm yếu tố nguy cơ không thể điều trị được. Xác định sớm nguy cơ sinh non trước khi mang thai hoặc trong 3 tháng đầu của thai kỳ có thể giúp người thầy thuốc ngăn chặn biến chứng này. Tuy nhiên, đa số trường hợp sản phụ có thể bị sinh non mà không tìm thấy yếu tố nguy cơ trước đó.

CÁC PHƯƠNG PHÁP

Dùng progesterone

Đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề bổ sung progesterone để làm giảm nguy cơ chuyển dạ sinh non tự nhiên ở nhóm có nguy cơ cao. Kết quả cho thấy progesterone có hiệu quả ở những trường hợp tiền căn có sinh non hoặc lần mang thai này cổ tử cung bị ngắn (chẩn đoán bằng siêu âm đầu dò âm đạo). Progesterone cũng có hiệu quả duy trì sau khi đã cắt cơn chuyển dạ, tuy nhiên, những bằng chứng này chưa đủ mạnh. Chưa có bằng chứng cho thấy rằng progesterone có hiệu quả trong chuyển dạ sinh non tự nhiên ở những trường hợp đa thai, vỡ ối non khi thai non tháng hoặc progesterone làm giảm nguy cơ tử vong chu sinh.

Chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng

Điều trị nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng trong thời kỳ mang thai có thể làm giảm nguy cơ sinh non. Một phân tích gộp bao gồm 14 thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa nhóm dùng kháng sinh với nhóm dùng giả dược hoặc không dùng kháng sinh ở các nhóm sản phụ có nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng. Kết quả cho thấy rằng: kháng sinh có hiệu quả trong điều trị khuẩn niệu không triệu chứng (OR = 0,07, 95% CI 0,05-0,10), làm giảm tỉ lệ viêm thận (OR = 0,24, 95% CI 0,19-0,32), làm giảm tỉ lệ sinh non và thai nhẹ cân (OR = 0,60, 95% CI 0,45-0,80). Ở những trường hợp nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng (ví dụ: thường bị nhiễm trùng tiểu tái phát, đái tháo đường, đang có bệnh lý thận), cần cấy nước tiểu ở 3 tháng đầu thai kỳ và tầm soát trong quá trình khám thai. Không nên chờ có triệu chứng rồi mới tầm soát vì dấu hiệu tiểu nhiều lần hoặc tiểu đêm cũng có thể gặp trong thai kỳ (Smaill, 2001).

Ngưng hút thuốc

Hút thuốc là yếu tố có liên quan đến sinh non. Nguyên nhân có thể là hút thuốc có liên quan đến các biến chứng trong thai kỳ như: nhau bong non, nhau tiền đạo, vỡ ối khi thai non tháng và thai chậm tăng trưởng trong tử cung. Giảm hoặc ngưng hút thuốc sẽ làm giảm nguy cơ sinh non (Cnattingius và cs., 1993).

Giảm tỉ lệ đa thai trong điều trị hiếm muộn

Những trường hợp đa thai nguy cơ sinh non gấp 6 lần đơn thai. Tỉ lệ đa thai tăng trong khoảng 20 năm gần đây do sự tiến bộ của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Khâu eo cổ tử cung

Có những bằng chứng cho thấy rằng khâu eo cổ tử cung sẽ làm giảm nguy cơ sinh non tái phát ở những sản phụ có tiền căn sinh non. Chỉ định khâu eo cổ tử cung tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể.

Dùng vòng nâng cổ tử cung

Một thử nghiệm lâm sàng cho thấy dùng vòng nâng cổ tử cung sẽ làm giảm nguy cơ sinh non ở những sản phụ đơn thai và siêu âm phát hiện cổ tử cung bị ngắn. Tuy nhiên, ở những trường hợp song thai thì dùng vòng nâng cổ tử cung thường qui không làm giảm tỉ lệ sinh non hoặc cải thiện tình trạng của bé.

Giảm áp lực trong công việc

Ở những sản phụ không có bất thường trong thai kỳ, công việc đang làm không quá nặng nhọc và mệt mỏi hơn những sinh hoạt hàng ngày thì có thể làm việc liên tục cho đến khi chuyển dạ. Ngược lại, những trường hợp có nguy cơ cao sinh non thì nên đánh giá và thay đổi tính chất công việc cho phù hợp với tình trạng sức khỏe hiện tại. Một phân tích gộp bao gồm 21 nghiên cứu trên tổng cộng 146.457 phụ nữ với điểm số làm việc cho thấy họ làm việc quá sức, kết quả nhận thấy có mối liên hệ giữa mức độ nặng của công việc đang làm và nguy cơ sinh non (OR = 1,63, 95% CI 1,33-1,98) (Mozurkewich và cs., 2000). Tương tự, một nghiên cứu bệnh chứng với mẫu lớn được thực hiện ở Châu Âu cho thấy rằng sản phụ có nguy cơ sinh non nếu họ làm việc quá 42 giờ/tuần, đứng lâu > 6 giờ/ngày và không hài lòng với công việc hiện tại.

Chế độ dinh dưỡng

Những người phụ nữ có chế độ dinh dưỡng tốt và chỉ số khối cơ thể (BMI) trong giới hạn bình thường thì thai kỳ ít nguy cơ sinh non. Có một vài thử nghiệm lâm sàng cho thấy chế độ ăn có thể làm giảm nguy cơ sinh non nhưng các bằng chứng này không có nhiều giá trị. Ngày nay, các thầy thuốc cũng không khuyến cáo những chế độ ăn này.

Cung cấp acid béo omega-3 (n-3) trong thai kỳ

Mặc dù chế độ dinh dưỡng thiếu acid béo omega-3 (n-3) (dầu cá) sẽ làm tăng nguy cơ sinh non, tuy nhiên, việc bổ sung acid béo omega-3 (n-3) trong thai kỳ dường như không làm giảm nguy cơ sinh non ở cả 2 trường hợp sản phụ có tiền căn sinh non hay không.

Một phân tích gộp (2015) bao gồm 9 thử nghiệm lâm sàng trên 3.800 sản phụ đơn thai và không có triệu chứng chuyển dạ và tiền căn không có sinh non. Kết quả, tỉ lệ sinh non của nhóm có dùng acid béo omega-3 tương đương với nhóm dùng giả dược hoặc không dùng (7,7% so với 9,1%, RR = 0,90, 95% CI 0,72-1,11) (Saccone và Berghella, 2015).

Trong một thử nghiệm lâm sàng bao gồm 852 sản phụ có tiền căn sinh non, sự kết hợp giữa acid béo omega-3 và progesterone không hiệu quả hơn so với chỉ dùng progesterone trong việc ngăn chặn sinh non (tỉ lệ sinh khi thai < 37 tuần ở nhóm omega-3 và progesterone là 32,9% so với 35,6% của nhóm dùng giả dược và progesterone). Ngoài ra, sự kết hợp giữa acid béo omega-3 và progesterone không hiệu quả hơn chỉ dùng progesterone trong việc ngăn chặn sinh non ở thai < 32 tuần hoặc 35 tuần.

Tránh dinh dưỡng kém trong thai kì

Có một vài bằng chứng ủng hộ giả thuyết rằng nếu người mẹ có chế độ dinh dưỡng kém trong thai kì thì sẽ có nguy cơ sinh non.

Hạn chế khoảng cách giữa 2 lần có thai gần nhau

Khoảng cách giữa 2 lần có thai < 6 tháng là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ sinh non.

Chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn đường sinh dục

Nhiễm khuẩn đường sinh dục dưới có liên quan đến sinh non. Tình trạng nhiễm khuẩn này có thể diễn tiến xấu dẫn đến nhiễm khuẩn màng ối và nước ối. Tuy nhiên, các nghiên cứu lại cho thấy điều trị viêm âm đạo hay viêm cổ tử cung không triệu chứng lại không làm giảm nguy cơ sinh non.

Điều trị nhiễm Chlamydia, lậu, giang mai: không có bằng chứng cho thấy điều trị Chlamydia, lậu, giang mai sẽ làm giảm nguy cơ sinh non. Có 1 nghiên cứu cho thấy điều trị Chlamydia làm tuổi thai kéo dài hơn nhưng

cũng không làm giảm tỉ lệ sinh non. Tuy nhiên, cũng cần tầm soát và điều trị những tác nhân này để tránh những biến chứng có thể xảy ra cho mẹ và thai.

Điều trị nhiễm khuẩn âm đạo, Ureaplasma, Streptococcus nhóm B (GBS): phân tích gộp cho thấy rằng điều trị kháng sinh chỉ có hiệu quả hạn chế hoặc không có hiệu quả kéo dài thai kì ở những trường hợp sản phụ không có biểu hiện triệu chứng nhưng khi tầm soát có nhiễm khuẩn âm đạo, *Ureaplasma urealyticum* hoặc *Streptococcus nhóm B*.

Điều chỉnh cân nặng

Người mẹ béo phì trước khi mang thai hoặc tăng cân quá mức trong thai kì là các yếu tố nguy cơ dẫn đến sinh non. Mặc dù một vài bằng chứng cho thấy giảm cân trước khi mang thai và chế độ dinh dưỡng phù hợp có thể làm giảm nguy cơ sinh non, nhưng các bằng chứng này chưa được đồng thuận cao trên thế giới. Trong một tổng quan hệ thống đánh giá hiệu quả của chế độ ăn và chế độ sinh hoạt trong thai kì lên trọng lượng của sản phụ và kết cục sản khoa cho thấy cũng không làm giảm đáng kể tỉ lệ sinh non (RR = 0,78, 95% CI 0,60-1,02; 13 thử nghiệm, 2.652 sản phụ). Tuy nhiên, các nghiên cứu này có nhiều yếu tố bị nhiễu và không có giá trị nhiều (Thangaratinam và cs., 2012).

Nghỉ ngơi và nhập viện

Nghỉ ngơi thường được các thầy thuốc khuyến các sản phụ có nguy cơ cao bị sinh non. Các bằng chứng cho thấy rằng nghỉ ngơi nhiều sẽ làm cải thiện tuần hoàn tử cung nhau và sẽ cải thiện trọng lượng thai nhi, nhưng không có bằng chứng chứng tỏ nghỉ ngơi làm giảm tỉ lệ sinh non, ngay cả những trường hợp có cổ tử cung ngắn (Fox và cs., 2007).

Tập thể dục cũng không làm tăng nguy cơ sinh non ở những người phụ nữ khỏe mạnh.

Nằm nhiều làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối và có tác động không nhỏ đến tâm lí của sản phụ.

Hạn chế quan hệ tình dục

Quan hệ tình dục không là yếu tố nguy cơ dẫn đến chuyển dạ sinh non, vì thế, hạn chế quan hệ tình dục sau khi có thai không làm giảm nguy cơ sinh non.

Kháng sinh

Thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng sử dụng kháng sinh phổ rộng điều trị cho những trường hợp không triệu chứng có nhiễm trùng (trong trường hợp có thai hay không) không ngăn được sinh non mà có thể làm tăng nguy cơ.

Điều trị trong thai kì: trong 1 thử nghiệm lâm sàng gồm 715 sản phụ có nguy cơ sinh non do xét nghiệm fFN dương tính (nhưng không có cơn co tử cung) được chia làm 2 nhóm: nhóm 1 uống metronidazole (250mg, 3 lần/ngày) cộng với erythromycin (250mg, 4 lần/ngày); nhóm 2 dùng giả dược, liệu trình điều trị kéo dài 10 ngày. Kết quả: tỉ lệ sinh non khi thai < 37 tuần, < 35 tuần và < 32 tuần không khác nhau giữa 2 nhóm. Hơn thế nữa, nhóm dùng kháng sinh có tỉ lệ bị tái phát chuyển dạ sinh non cao hơn so với nhóm dùng giả dược (47% so với 24%) (Andrews và cs., 2003).

Điều trị giữa 2 lần mang thai: trong 1 thử nghiệm lâm sàng 241 trường hợp chuyển dạ sinh non tự nhiên trong khoảng 16-34 tuần. Những trường hợp này được chia làm 2 nhóm: nhóm 1 dùng thuốc azithromycin (1 g/ngày trong 4 ngày) / metronidazole (750 mg/ngày trong 1 tuần); nhóm 2 dùng giả dược. Tất cả được điều trị mỗi 4 tháng cho đến khi mang thai lần kế tiếp. Kết quả: kháng sinh không những không làm giảm nguy cơ sinh non mà có thể làm tăng nguy cơ sinh non (Tita và cs., 2007).

Ở những trường hợp bị nhiễm HIV: một thử nghiệm lâm sàng bao gồm 2.661 sản phụ bị nhiễm HIV có tuổi thai khoảng 20-24 tuần, nhóm được dùng kháng sinh và giả dược, nhóm này sẽ được dùng thuốc khi có chuyển dạ. Phác đồ dùng kháng sinh là (1) trước sinh: metronidazole 250mg kết hợp với erythromycin 250mg, 3 lần/ngày trong vòng 7 ngày, (2) trong lúc chuyển dạ sinh và sau sinh: metronidazole 250mg kết hợp với

ampicillin 500mg. Kết quả điều trị kháng sinh không làm giảm đáng kể tỉ lệ sinh non, thai chậm tăng trưởng trong tử cung và nhiễm khuẩn ối.

TÓM TẮT

- Progesterone có hiệu quả làm giảm nguy cơ sinh non tái phát ở những sản phụ có tiền căn sinh non. Progesterone cũng có hiệu quả trong những trường hợp sản phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn.
- Progesterone không có hiệu quả ngăn chặn sinh non ở những trường hợp đa thai hay ối vỡ non.
- Điều trị nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng sẽ làm giảm tỉ lệ sinh non và thai chậm tăng trưởng trong tử cung.
- Trong một vài trường hợp áp dụng phương pháp khâu eo cổ tử cung, làm giảm áp lực công việc và điều chỉnh chế độ dinh dưỡng có thể có hiệu quả giúp giảm nguy cơ sinh non.
- Sản phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn nên được điều trị bằng progesterone đặt âm đạo, khâu eo cổ tử cung hoặc dùng vòng nâng cổ tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA et al. (2003). Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol*; 101:847.
2. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW et al. (1993). Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*; 168:16.
3. Fox NS, Jean-Pierre C, Predanic M, Chasen ST (2007). Does hospitalization prevent preterm delivery in the patient with a short cervix? *Am J Perinatol*; 24:49.
4. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM (2000). Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 95:623.
5. Saccone G, Berghella V (2015). Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 125:663.
6. Smaill F (2001). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; CD000490.
7. Thangaratnam S, Rogozinska E, Jolly K et al. (2012). Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*; 344:e2088.
8. Tita AT, Cliver SP, Goepfert AR et al. (2007). Impact of interconception antibiotics on the endometrial microbial flora. *Am J Obstet Gynecol*; 196:226.e1.



SINH NON DO SONG THAI: CÓ HAY KHÔNG PHƯƠNG PHÁP DỰ PHÒNG?

ThS. Nguyễn Khánh Linh

Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

GIỚI THIỆU

Sinh non vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh suất và tử suất ở trẻ sơ sinh. Tỷ lệ sinh non ngày càng tăng với sự ra đời và phát triển của hỗ trợ sinh sản do sự gia tăng số trường hợp đa thai. Thống kê cho thấy tỷ lệ sinh non trong song thai có thể đạt gần 50% số trường hợp, trong đó, gần 20% sinh non trước 28 tuần và không nuôi sống được trẻ sơ sinh (Shaaf và cs., 2011; Nguyễn Khánh Linh và cs., 2014). Bên cạnh hậu quả tử vong, sinh non còn có thể để lại các di chứng lâu dài cho trẻ như: chậm phát triển tâm thần vận động và tăng gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Cơ chế sinh non trong song thai vẫn chưa được xác định rõ. Một số giả thuyết cho rằng sự gia tăng áp lực

buồng tử cung dẫn đến vỡ ối sớm hoặc tăng áp lực lên cổ tử cung (CTC) suy yếu chính là nguyên nhân chính của sinh non trong song thai. Dựa vào giả thuyết này, các phương pháp hỗ trợ CTC đã được nghiên cứu nhằm tìm ra phương pháp phòng ngừa sinh non hiệu quả đối với các trường hợp song thai. Hai phương pháp kinh điển được nghiên cứu nhiều nhất là khâu CTC và progesterone âm đạo. Gần đây, vòng nâng CTC (cervical pessary) mới xuất hiện cho thấy cũng có tiềm năng giảm tỷ lệ sinh non và đang được tập trung nghiên cứu.

KHÂU CỔ TỬ CUNG

Khâu CTC là một thủ thuật xâm lấn, cần thực hiện dưới hướng dẫn của gây mê. Khâu CTC có thể gây rỉ ối, vỡ ối

và sinh non. Do những tác hại bất lợi này, nhiều tác giả lựa chọn progesterone đặt âm đạo là một phương pháp thay thế với hiệu quả tương đương và an toàn hơn.

Khâu CTC để dự phòng sinh non trong song thai đã được chứng minh là không có lợi trong một số nghiên cứu, ngay cả với những trường hợp CTC ngắn hoặc có tiền sử sinh non. RCOG (2011) không khuyến cáo khâu CTC trên song thai, dựa trên các bằng chứng cho thấy khâu CTC gây hại nhiều hơn, làm tăng nguy cơ sẩy thai và sinh non.

Trong một phân tích gộp của Berghella và cộng sự (2005), khi đánh giá 39 trường hợp song thai, kết quả cho thấy tỉ lệ sinh non trước 35 tuần tăng gấp đôi trong nhóm được khâu CTC so với nhóm không khâu với chiều dài CTC dưới 25mm (RR = 2,15, 95% CI 1,15-4,01). Khâu CTC còn liên quan đến tăng tử suất chu sinh, mặc dù kết quả này không có ý nghĩa thống kê (RR = 2,66, 95% CI 0,83-8,54).

Một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu của Newman và cộng sự (2002) trên 147 song thai xác định 37 phụ nữ có CTC ngắn dưới 25mm từ 18 tuần đến 26 tuần, trong đó, 21 trường hợp được khâu CTC theo phương pháp McDonald và 12 trường hợp không khâu. Kết quả cho thấy khâu CTC không cải thiện tỉ lệ sinh non trước 34 tuần (42,9% trong nhóm khâu và 50% trong nhóm không khâu). Cổ mẫu nhỏ và không phân bố ngẫu nhiên là các hạn chế của nghiên cứu để có thể đưa ra các kết luận chính xác. Ngoài ra, những phụ nữ được khâu có CTC ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm không khâu.

Chỉ có một RCT của Dor và cộng sự (1982) về khâu CTC trên những trường hợp song thai có tiền sử sinh non. Nghiên cứu này khảo sát hiệu quả của khâu (n = 25) so với không khâu (n = 23) ở các trường hợp song thai sau kích thích phóng noãn và cho thấy khâu CTC không hiệu quả trong kéo dài tuổi thai và cải thiện kết cục thai. Nhiều nghiên cứu về khâu CTC cũng bao gồm các trường hợp song thai, song cổ mẫu không đủ lớn để rút ra kết luận về hiệu quả của khâu CTC trên song thai. Trong một phân tích gộp của Jorgensen và cộng

sự (2007), có dữ liệu về đa thai của 66 phụ nữ từ 3 nghiên cứu ngẫu nhiên (Rust, 2001; Berghella, 2004, Final report RCOG). Khâu CTC trong đa thai làm gia tăng tỉ lệ sẩy thai và thai lưu trước khi xuất viện (OR = 5,88, 95% CI 1,14-30,19). Tuy nhiên, các kết quả này cần được phân tích một cách thận trọng, do cỡ mẫu tương đối nhỏ.

Mặc dù bằng chứng còn hạn chế, các nghiên cứu hiện tại cho thấy khâu CTC trên song thai không có lợi, ngược lại, có thể đi kèm với gia tăng nguy cơ sẩy thai, thai lưu, sinh non và tử vong chu sinh.

PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO

Cơ chế tác dụng của progesterone trong dự phòng sinh non vẫn chưa rõ ràng, nhưng có thể progesterone có vai trò trong việc ngăn ngừa con co tử cung và sự thay đổi của CTC. Trong các mô hình nghiên cứu trên động vật, progesterone giúp giảm nồng độ oxytocin và giảm tổng hợp prostaglandin. Tại CTC của những con chuột có thai được sử dụng progesterone, có sự gia tăng biểu hiện của các protein Defensin 1 (loại protein có tác dụng chống viêm).

Trên nhóm bệnh nhân đơn thai, progesterone đặt âm đạo đã được chứng minh là có hiệu quả dự phòng sinh non tương đương với khâu CTC. Một phân tích gộp của Romero và cộng sự (2012) trên 5 nghiên cứu chất lượng tốt, với 775 thai phụ và 827 trẻ sơ sinh cho thấy progesterone đặt âm đạo giúp giảm có ý nghĩa tỉ lệ sinh non trước 33 tuần (RR = 0,58, 95% CI 0,42-0,8) và 28 tuần (RR = 0,5, 95% CI 0,3-0,81); giảm tỉ lệ suy hô hấp sơ sinh (RR = 0,48, 95% CI 0,3-0,76); giảm bệnh suất, tử suất, nhẹ cân, tỉ lệ phải nhập NICU lẫn thở máy ở trẻ sơ sinh.

Có 2 dạng progesterone từng được nghiên cứu để làm giảm tỉ lệ sinh non trên bệnh nhân đơn thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho thấy dạng progesterone tiêm không có tác dụng. Progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo hoặc dạng gel có hiệu quả tương đương. Liều progesterone dạng gel

được khuyến cáo là 90-100 mg/ngày. Với progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo, các nghiên cứu với liều 100mg không tìm thấy hiệu quả. Ngược lại, các nghiên cứu trên liều 200mg đã chứng minh được hiệu quả giảm sinh non của progesterone dạng vi hạt. FIGO (2015) khuyến cáo đặt progesterone âm đạo dạng vi hạt liều 200 mg/ngày hoặc dạng gel 90 mg/ngày cho những trường hợp đơn thai có CTC < 25mm xác định bằng siêu âm ở tam cá nguyệt giữa.

Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên song thai chưa tìm thấy được hiệu quả của progesterone đặt âm đạo liều 200mg trong dự phòng sinh non. Phân tích gộp của Romero và cộng sự (2013) ở nhóm song thai có CTC trên 25mm được sử dụng progesterone âm đạo. Phân tích cho thấy tỉ lệ sinh non có khuynh hướng giảm, mặc dù không có ý nghĩa thống kê và cỡ mẫu còn nhỏ (23 trong nhóm nghiên cứu và 29 trong nhóm giả dược). Kết quả của phân tích gộp này cần được xác định qua nhiều nghiên cứu nữa.

Một số tác giả đặt ra giả thuyết rằng cần tăng liều progesterone trong song thai do kích thước bánh nhau gia tăng và đã thực hiện nghiên cứu trên liều progesterone 400 mg/ngày. Thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ngẫu nhiên mù đôi của Serra và cộng sự (2013) gồm 3 nhóm: progesterone liều 200mg (n = 97), 400mg (n = 97) và nhóm giả dược (n = 96). Nghiên cứu này không tìm thấy khả năng giảm sinh non ở nhóm sử dụng progesterone đặt âm đạo 400 mg/ngày. Tuy nhiên, nghiên cứu này được thực hiện trên tất cả bệnh nhân song thai, chứ không chọn lọc bệnh nhân theo chiều dài CTC.

Cần thêm nghiên cứu so sánh các liều progesterone khác nhau trên song thai và trên từng đối tượng song thai khác nhau (như CTC ngắn) nhằm tìm ra liều phù hợp để dự phòng sinh non nếu có của progesterone trên đối tượng bệnh nhân song thai.

DỤNG CỤ HAY VÒNG NÂNG CỔ TỬ CUNG

Dụng cụ nâng CTC cũng được chứng minh là có hiệu

quả dự phòng sinh non trong đơn thai. Dụng cụ nâng CTC thường có hình vòng nhẫn, trong đó phổ biến nhất là vòng Arabin, cho nên còn được gọi là vòng nâng CTC hay vòng Arabin.

Tổng quan Cochrane mới nhất năm 2013 được thực hiện về hiệu quả dự phòng sinh non trên đơn thai của dụng cụ nâng CTC. Tổng quan này được thực hiện trên một thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng gồm 385 phụ nữ có CTC ngắn $\leq 25\text{mm}$ từ 18 tuần đến 22 tuần thai. Nhóm sử dụng dụng cụ nâng CTC (192 phụ nữ) có tần suất sinh non dưới 37 tuần thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sử dụng (22% so với 59%, RR = 0,36, 95% CI 0,27-0,49). Tỉ lệ sinh non tự phát trước 34 tuần cũng giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm đặt dụng cụ nâng CTC (6% so với 27%, RR = 0,24, 95% CI 0,13-0,43). Tuổi thai trung bình lúc sinh là $37,7 \pm 2$ tuần trong nhóm đặt dụng cụ và $34,9 \pm 4$ tuần trong nhóm không đặt. Những phụ nữ trong nhóm sử dụng dụng cụ nâng CTC cũng sử dụng ít thuốc giảm gò tử cung hơn (RR = 0,63, 95% CI 0,5-0,81) và ít corticosteroid hơn (RR = 0,66, 95% CI 0,54-0,81) so với nhóm chứng.

Vòng nâng có dạng 2 chiếc nhẫn là loại dụng cụ nâng CTC phổ biến nhất hiện nay, còn gọi là vòng Arabin. Hiệu quả của vòng này trên song thai được đánh giá trong một nghiên cứu đoàn hệ của Arabin và cộng sự vào năm 2003. Nghiên cứu này cho thấy những phụ nữ song thai được đặt vòng Arabin (n = 23) có tuổi thai trung bình lúc sinh là 35^{+6} ($33-37^{+4}$), so với nhóm chứng là 33^{+2} ($24^{+4} - 37^{+2}$) (n = 23) (P = 0,02). Trong số 23 phụ nữ được đặt vòng nâng, không có phụ nữ nào sinh trước 32 tuần tuổi thai, so với 7 phụ nữ trong nhóm chứng (P < 0,001, RR = 0,12, 95% CI 0,02-0,88). Dựa trên kết quả nghiên cứu này, vòng nâng Arabin được sử dụng rất rộng rãi ở Hà Lan và Đức hiện nay.

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm (PECEP-Twins) của Goya và cộng sự (2014) cũng cho thấy hiệu quả của vòng nâng trên song thai. Nghiên cứu gồm 137 thai phụ có CTC dưới 25mm được phân bố ngẫu nhiên thành 2 nhóm: đặt vòng nâng và nhóm không can thiệp gì. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ

sinh non trước 34 tuần thấp hơn có ý nghĩa trong nhóm đặt vòng nâng so với nhóm không đặt (11/68 (16,2%) so với 17/66 (25,7%), $P = 0,0001$). Không có sự khác biệt về tử suất và bệnh suất chu sinh. Cũng không có tác dụng bất lợi nghiêm trọng nào liên quan đến việc sử dụng vòng nâng được báo cáo.

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mở (ProTWIN) của Sophie và cộng sự (2013) được thực hiện tại 40 trung tâm của Hà Lan từ năm 2009 đến năm 2012 trên 813 phụ nữ song thai đặt vòng Arabin và không can thiệp. Nghiên cứu này cho thấy vòng Arabin không có tác dụng trên đối tượng bệnh nhân không chọn lọc. Tuy nhiên, khi phân tích phân nhóm có chiều dài CTC < 38mm, vòng Arabin có hiệu quả hơn trong nhóm đặt vòng và nhóm chúng về kết cục trẻ sơ sinh ($P = 0,0106$), trung vị tuổi thai lúc sinh lớn hơn ($P = 0,0437$) và tỉ lệ sinh non trước 28 tuần ($P = 0,0158$) và 32 tuần ($P = 0,0476$), nhưng không cải thiện tỉ lệ sinh non trước 37 tuần ($P = 0,5739$). Như vậy, việc sử dụng vòng nâng trên nhóm song thai để phòng ngừa sinh non có thể có hiệu quả, nhưng cần nghiên cứu thêm để chọn lọc đối tượng phù hợp.

KẾT LUẬN

Cho đến nay, vẫn chưa có phương pháp phòng ngừa sinh non nào được xác định chắc chắn có hiệu quả trên nhóm bệnh nhân song thai. Khâu CTC có vẻ không có hiệu quả và tiềm ẩn nhiều nguy cơ đối với thai kỳ song thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu đang được thực hiện với progesterone đặt âm đạo và vòng Arabin hứa hẹn sẽ mang lại cho chúng ta câu trả lời cuối cùng về hiệu quả của hai phương pháp tiềm năng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA (2013). Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 5. Art. No.: CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.
2. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübner M, Van-Eyck J (2003). Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix. *Journal of Perinatal Medicine*; 31:122-133.
3. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM (2005). Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*; 106:181-189.
4. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE (2004). Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*; 191:1311-1317.
5. Dor J, Shalev J, Mashiah S, Blankstein J, Serr DM (1982). Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest*; 13:55-60.
6. Final report of the Medical Research Council / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage (1993). MRC / RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol*; 100:516-523.
7. Goya M, Rodo C, Muñoz B, Juan M, Calle M, Serrano A, Pratcorona L, Carreras E (2014). Cervical pessary to prevent preterm birth in twins pregnant women with a short cervix: a multicentre randomised controlled trial (PECEP-Twins). 13th World Congress of Fetal Medicine.
8. Jorgensen AL, Alfirevic Z, Tudur Smith C, Williamson PR; cerclage IPD Meta-analysis Group (2007). Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss: individual patient data metaanalysis. *BJOG*; 114:1460-1476.
9. Liem Sophie, Schuit Ewoud, Hegeman Maud, Bais Joke, de Boer Karin, Bloemenkamp Kitty, Brons Jozien, Duvekot Hans, Bijvank Bas Nij, Franssen Maureen, Gaugler Ingrid, de Graaf Irene, Oudijk Martijn, Papatsonis Dimitri, Pernet Paula, Porath Martina, Scheepers Liesbeth, Sikkema Marko, Sporken Jan, Visser Harry, van Wijngaarden Wim, Woiski Mallory, van Pampus Mariëlle, Mol Ben Willem, Bekedam Dick (2013). Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. Published Online August 5, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61408-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61408-7).
10. Newman RB, Krombach RS, Myers MC, McGee DL (2002). Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. *Am J Obstet Gynecol*; 186:634-640.
11. Nguyễn Khánh Linh, Lê Tiểu My, Hê Thanh Nhã Yến, Đặng Quang Vinh (2014). Cervical length assessed at 16-18 weeks in predicting preterm birth in twin pregnancies after ART treatment. 10th Asia Pacific Congress in Maternal Fetal Medicine, Singapore.
12. RCOG (2011). Cervical cerclage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline; No.60.
13. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E et al. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*; 206:124 e1-e19.
14. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J (2001). Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol*; 185:1098-1105.
15. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, Grifol R, Alcover I, Sala M, Martínez-Escoriza JC, Pellicer A (2013). Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG*; 120(1):50-57. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03448.x. Epub 2012 Aug 13.
16. Shaaf JM, Mol BW, Abu-Hanna A and Ravelli AC (2011). Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*; Vol.118, No.10,1196-1204.



DỰ ĐOÁN KHẢ NĂNG SINH NON TRÊN THAI KÌ SONG THAI

BS. Lê Tiểu My

Bệnh viện Mỹ Đức

Cho đến nay, sinh non vẫn còn là mối quan tâm hàng đầu của các nhà sản khoa vì dự hậu của sinh non không chỉ dừng lại ở kết thúc một thai kì mà là cả cuộc đời của trẻ. Chẩn đoán sớm và sử dụng những biện pháp dự phòng là chiến lược đầu tiên cần nghĩ đến khi đối diện thai kì nguy cơ sinh non. Song thai – hay đa thai là một trong những yếu tố làm tăng nguy cơ sinh non, tăng tỉ lệ bệnh suất và tử suất của cả mẹ và thai nhi. Số thai kì song thai có khuynh hướng gia tăng ở nhiều quốc gia với nguyên nhân chủ yếu là trì hoãn tuổi sinh và sử dụng các kĩ thuật hỗ trợ sinh sản. Tỉ lệ sinh non ở thai kì song thai ước tính khoảng 57,3% trước 37 tuần và 11,3% trước 32 tuần, lần lượt tăng gấp 5,7 lần và 7,1 lần so với đơn thai (Martin và cs., 2013). Dự đoán nguy cơ sinh non ở thai kì đơn thai thật sự quan trọng, vì ngoài việc chỉ định điều trị thích hợp để cải thiện nguy cơ còn giúp

hạn chế những can thiệp không có ý nghĩa lâm sàng.

Ý NGHĨA CỦA MỘT SỐ XÉT NGHIỆM DỰ ĐOÁN

Siêu âm đo chiều dài kênh cổ tử cung ngà âm đạo tại một thời điểm

Siêu âm đánh giá chiều dài kênh cổ tử cung (CL) được xem là biện pháp hữu ích trong dự đoán khả năng sinh non ở cả thai kì đơn thai và những thai kì nguy cơ sinh non cao. Tổng quan hệ thống năm 2010 của Conde-Agudelo và cộng sự trên 3.523 thai phụ mang song thai cho thấy:

Ở nhóm thai phụ không triệu chứng sinh non:

- $CL \leq 20\text{mm}$ khi tuổi thai 20-24 tuần, dự đoán nguy cơ

sinh non < 32 tuần và < 34 tuần có độ nhạy, độ đặc hiệu, tỉ số khả dĩ dương và âm lần lượt là 39-29%; 96-97%; 10,1-9,0; 0,64-0,74.

- Nếu CL $\leq$ 25mm khi thai trong khoảng 20-24 tuần, tỉ số khả dĩ dương dự đoán sinh non < 28 tuần là 9,6. Giới hạn của CL trong dự đoán sinh non là ở tuổi thai < 37 tuần rất ít giá trị.
- Ngưỡng cắt CL = 25mm, tiên đoán sinh non trong vòng 7 ngày có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 31% (với tỉ số khả dĩ dương và âm lần lượt là 1,0 và 0).

Ở nhóm thai phụ có dấu hiệu sinh non, giá trị dự đoán của CL rất thấp.

Siêu âm đo chiều dài kênh cổ tử cung ngã âm đạo nhiều lần (hay sự thay đổi của CL theo tuổi thai)

Vì CL có khuynh hướng ngắn dần khi tuổi thai tăng lên, hơn nữa cho đến nay, CL được xem là ngắn thực sự vẫn chưa có ngưỡng cắt thống nhất. Những khảo sát khác nhau sử dụng tiêu chuẩn khác nhau, tại những thời điểm khác nhau của thai kỳ (18-28 tuần, 25-30 tuần...), sự thay đổi có ý nghĩa ở những khoảng khác nhau (20%, 25%) nên hiện tại, việc đo CL lặp lại vẫn chưa được xem là giải pháp hữu ích trong dự đoán nguy cơ sinh non vì khả năng dự đoán có ý nghĩa rất thấp. Hơn nữa, không có khảo sát nào so sánh CL giữa khoảng tuổi thai 15-19 tuần và 20-24 tuần nhằm xác định những bệnh nhân có CL dài, sau đó ngắn nhanh và sớm để dự đoán nguy cơ. Vì vậy, với những bằng chứng hiện tại, đo CL một lần tại một thời điểm của thai kỳ có thể áp dụng thường qui trên thực tế lâm sàng mà không cần khảo sát lặp lại.

Siêu âm đánh giá phễu cổ tử cung (hở lỗ trong cổ tử cung)

Những khảo sát gần đây đều cho thấy việc xác định lỗ hở cổ tử cung có ý nghĩa thấp trong dự đoán sinh non ở thai kỳ đơn thai. Ở nhóm thai phụ không triệu chứng,

đánh giá phễu cổ tử cung ở tuổi thai 18-26 tuần có độ nhạy, độ đặc hiệu, tỉ số khả dĩ dương, tỉ số khả dĩ âm lần lượt là 24-53%; 87-97%; 2,2-6,1; 0,5-0,8 khi dự đoán sinh non < 32 tuần, < 35 tuần và < 37 tuần (Yang và cs., 2000). Có 2 nghiên cứu nhỏ với cỡ mẫu khoảng 26 bệnh nhân trên mỗi nghiên cứu đánh giá khả năng sinh non khi có dọa sinh non ở thai phụ song thai ở tuổi thai < 34 tuần và < 37 tuần lần lượt có độ nhạy, độ đặc hiệu, tỉ số khả dĩ dương - âm là 25-60%; 79-86%; 2,2-4,2; 0,5-1,0 (Persutte và cs., 2000; Vendittelli và cs., 2001). Do đó, bằng chứng hiện tại không ủng hộ đánh giá lỗ trong cổ tử cung vì không có ý nghĩa lâm sàng.

Siêu âm Doppler động mạch tử cung: khảo sát này thực hiện trong tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ. Khi trở kháng động mạch tử cung tăng hơn bách phân vị 95 và sự hiện diện của nốt cuối tâm thu được xem là dấu chỉ nguy cơ cao sinh non. Ý nghĩa dự đoán sinh < 32 tuần và < 37 tuần có độ nhạy, độ đặc hiệu, tỉ số khả dĩ dương - âm lần lượt là 13-26%; 92-95%; 2,5-3,5 và 0,8-0,9 (Geipel và cs., 2002). Một nghiên cứu khác đánh giá PI của động mạch tử cung khi tuổi thai 24-32 tuần cũng cho thấy có ý nghĩa rất thấp. Tóm lại, trong dự đoán nguy cơ sinh non thì ý nghĩa của Doppler động mạch tử cung chỉ ở mức trung bình - thấp.

Bất tương xứng các chỉ số sinh học trên siêu âm

Theo tổng quan hệ thống của D'Antonio và cộng sự thực hiện năm 2014, sự bất tương xứng chiều dài đầu mông (CRL) của hai thai trên thai kỳ song thai 11-14 tuần tuổi giúp dự đoán nguy cơ sinh sớm. Nếu bất tương xứng > 10% thì nguy cơ sinh non < 34 tuần (RR = 1,49, 95% CI 1,28-1,80), khả năng dự đoán thấp (độ nhạy 14%, độ đặc hiệu 91%, tỉ số khả dĩ dương - âm lần lượt là 1,5 và 1,0) với cỡ mẫu là 4.360 (D'Antonio và cs., 2014). Bất tương xứng những chỉ số sinh học khác như: chu vi bụng, vòng đầu, chiều dài xương đùi và cân nặng thai nhi ước lượng cũng có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp (7-51%). Do đó, hiện nay vẫn chưa có

khuyến cáo lâm sàng đề nghị sử dụng sự bất tương xứng các chỉ số sinh học như là một yếu tố dự đoán sinh non.

Khoảng sáng sau gáy

Đo khoảng sáng sau gáy (nuchal translucency – NT) kết hợp các dấu chỉ sinh học khác hiện tại vẫn được khuyến khích thực hiện thường qui để tầm soát nguy cơ lệch bội trong mọi thai kì. Có 2 nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá ý nghĩa của NT trong dự đoán sinh non trên thai kì song thai một bánh nhau. Có 177 thai phụ song thai có NT lệch 20% dự đoán nguy cơ sinh non kém (vùng dưới đường cong ROC 0,52, 95% CI 0,46-0,61). Tất cả những dữ liệu khác cũng cho thấy hạn chế của sự bất tương xứng NT trong dự đoán sinh non. Do đó, vẫn cần nhiều bằng chứng hơn trong việc sử dụng chỉ số này trên lâm sàng.

Fetal fibronectin

Đối với nhóm bệnh nhân song thai không triệu chứng sinh non, xét nghiệm fetal fibronectin (fFN) trong dịch âm đạo-cổ tử cung dự đoán sinh non < 32 tuần, < 34 tuần và < 37 tuần lần lượt có ý nghĩa dao động 33-39%; 80-94%; 2,0-5,1; 0,7-0,8 lần lượt theo độ nhạy, độ đặc hiệu, tỉ số khả dĩ dương - âm. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu cũng cho kết quả có ý nghĩa tương tự (Bergh và cs., 2014). Ở nhóm bệnh nhân có dấu hiệu dọa sinh non, fFN có giá trị nhất trong dự đoán sinh sớm trong

vòng 7 ngày, độ nhạy - độ đặc hiệu 85% và 78%, tỉ số khả dĩ dương - âm là 3,9-0,2. Chỉ có 1,6% bệnh nhân sinh trong vòng một tuần khi fFN âm tính. Như vậy, ở cả nhóm thai phụ có và không có dấu hiệu sinh non thì fFN chỉ có giá trị trung bình trong khả năng dự đoán sinh non.

Các dấu chỉ sinh học khác: nồng độ alpha-fetoprotein (AFP), hCG hay PAPP-A trong tầm soát lệch bội cũng từng được cho rằng có ý nghĩa trong dự đoán sinh non. Tuy nhiên cho đến nay, những nghiên cứu về giá trị của các dấu chỉ sinh học này không nhiều. Về khả năng dự đoán của sự gia tăng nồng độ AFP trong sinh non < 34 tuần có độ nhạy 30%, độ đặc hiệu 88%, tỉ số khả dĩ dương 2,4 và tỉ số khả dĩ âm là 0,8 (Lepage và cs., 2003). Tương tự, sự gia tăng nồng độ hCG hay free-hCG, giảm nồng độ PAPP-A trong dự đoán nguy cơ sinh non cũng có ý nghĩa rất thấp. Những dấu chỉ sinh học khác như relaxin hay plIGFBP chưa có bằng chứng đủ tin cậy nên còn trong quá trình khảo sát thêm.

25-hydroxyvitamin D

Nghiên cứu gần đây về mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh mẹ ở tuổi thai 24-28 tuần cho thấy nếu giảm < 75 nmol/L thì sẽ gia tăng nguy cơ sinh non < 35 tuần (Bodna và cs., 2013). Dù vậy, vẫn không thể sử dụng dấu chỉ này như là một yếu tố dự đoán nguy cơ vì giá trị dự đoán không cao (độ nhạy - độ đặc hiệu 56% và 68%, tỉ số khả dĩ dương và âm 1,8 và 0,56).

Nhiễm khuẩn âm đạo

Những nghiên cứu về nhiễm khuẩn âm đạo và nguy cơ sinh non đều cho thấy không có ý nghĩa dự đoán, thậm chí có nghiên cứu còn kết luận không có mối tương quan giữa nhiễm khuẩn âm đạo và nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, phần lớn những chứng cứ hiện tại vẫn chưa



đủ mạnh, do đó chưa thể kết luận nên hay không nên tầm soát nhiễm khuẩn âm đạo thường qui cho những thai kì song thai.

KẾT HỢP CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN

Kết hợp đo CL và fFN: hiện tại, đo CL và fFN được sử dụng nhiều trong dự đoán nguy cơ sinh non nên đối với thai kì song thai, sự kết hợp hai thử nghiệm này kì vọng làm tăng khả năng dự đoán. Khi CL $\leq$ 25mm và fFN dương tính trong giai đoạn thai 24-28 tuần thì nguy cơ sinh non < 32 tuần, < 35 tuần và < 37 tuần có độ nhạy dao động 26-83%, độ đặc hiệu dao động 66-88%, tỉ số khả dĩ dương và âm lần lượt dao động 1,7-3,4; 0,3-0,8 (Goldenberg và cs., 2006). Một thử nghiệm khác kết hợp CL và fFN tiếp sau đó, khi CL $\leq$ 15mm, CL 16-30mm và fFN (+) trên nhóm thai phụ 24-34 tuần. Kết quả cho thấy không làm tăng ý nghĩa dự đoán khả năng sinh trong vòng 7 ngày và 14 ngày sau thực hiện (tỉ số khả dĩ dương và âm lần lượt là 2 và 0,3). Khả năng sinh non < 34 tuần và 37 tuần với tỉ số khả dĩ dương và âm lần lượt là 1,5 và 0,6. Khi phân tích giá trị của từng xét nghiệm riêng lẻ, cũng không thấy xét nghiệm thực hiện sau giúp tăng khả năng dự đoán so với thực hiện đơn lẻ.

KẾT LUẬN

Bất kì phương pháp dự đoán nguy cơ nào cũng cần hội đủ những yếu tố để thực hiện, chi phí thấp, không xâm lấn và có giá trị chẩn đoán cao. Trên thực tế, vẫn chưa có một xét nghiệm nào lí tưởng trong dự đoán nguy cơ sinh non trong thai kì song thai. Bản thân song thai cũng là một yếu tố nguy cơ cao gây sinh non.

Cho đến hiện tại, duy nhất CL thực hiện một lần chúng mình được ý nghĩa lâm sàng. Khi CL $\leq$ 20mm ở tuổi thai 20-24 tuần, có tỉ số khả dĩ dương 10,1 trong dự

đoán sinh non < 32 tuần. Đối với nhóm bệnh nhân này, việc sử dụng progesterone đặt âm đạo có thể cải thiện dự hậu của thai kì. Giới hạn bài viết xin không lạm bàn về giá trị của những biện pháp dự phòng vì chủ đề rất rộng. Việc tầm soát các yếu tố nguy cơ sinh non ở song thai vẫn cần được quan tâm, bởi vì dự phòng cho đến nay vẫn là trị liệu hữu ích cho mọi bệnh lí, đặc biệt là sinh non.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agustin Conde, Agudelo, Roberto (2014). Expert review: prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical test. American Journal of Obstetrics and Gynecology, July 2014.
2. Allaf MB, Vintzileos AM, Chavez MR et al. (2014). First-trimester sonographic prediction of obstetric and neonatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies. J Ultrasound Med; 33:135-140.
3. Bergh E, Rebarber A, Oppal S, Saltzman DH, Klauser CK, Gupta S, Fox NS (2014). The association between maternal biomarkers and pathways to preterm birth in twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med; 28(5):504-508. doi: 10.3109/14767058.2014.926883.
4. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L (2010). Transvaginal sonographic cervical length for prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol; 203:128.e1-e12.
5. Conde-Agudelo A, Romero R (2010). Cervicalvaginal fetal fibronectin for prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. J matern Fetal Neonatal Med; 23: 1365-1376.
6. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G et al. (2014). Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol; 44:138-146.
7. Goldenberg RL, Iams JD et al. (2006). The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development maternal-fetal Medicine Units network. Am J Obstet Gynecol; 175:1047-1053
8. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Mathews TJ (2013). Births: final data for 2011. Natl Vital Stat Rep; 62:1-69,72.
9. Romero R (2007). Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. Ultrasound Obstet Gynecol; 30:675-686.



CẬP NHẬT VỀ PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM PARTOSURE™ TRONG DỰ ĐOÁN SINH NON

BS. Phạm Thị Phương Anh

Bệnh viện Mỹ Đức

Sinh non dưới 37 tuần tuổi chiếm tỉ lệ 5-10% tổng số thai phụ, ước tính mỗi năm có khoảng 13 triệu trẻ sinh non trên toàn thế giới. Tại Hoa Kỳ, khoảng 1/3 trường hợp tử vong sơ sinh là do sinh non. Tử suất và bệnh suất nhiều nhất ở những trẻ được sinh ra dưới 34 tuần, đặc biệt dưới 32 tuần. Tỉ lệ bệnh nặng ở trẻ mới sinh như suy hô hấp và xuất huyết trong não thất càng tăng khi tuổi thai lúc sinh càng giảm. Khoảng 10% trẻ sinh ra ở tuổi thai dưới 28 tuần bị khuyết tật nặng phải chăm sóc lâu dài do bị bại não, bệnh phổi mạn gây nhiều tổn kém cho gia đình, xã hội trong chăm sóc y tế cũng như giáo dục. Do đó, đòi hỏi có một phương pháp dự đoán chính xác các trường hợp dọa sinh non để có hướng dự phòng, hạn chế những can thiệp không cần thiết và điều trị thích hợp đang là một thách thức. Trên thế giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu sử dụng các biện pháp dự đoán sinh non có độ chính

xác cao như: siêu âm ngả âm đạo đo chiều dài kênh cổ tử cung (CTC), xét nghiệm fetal fibronectin, xét nghiệm pH IGFBP-1 (insulin-like growth-factor binding protein-1). Gần đây, nhất là xét nghiệm PartoSure™ (AmniSure® ROM test - PAMG-1 – placental alpha microglobulin-1) được công bố trên y văn thế giới với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cao hơn hẳn so với các biện pháp dự đoán sinh non trước đây. Đây là một trong những vấn đề được nhiều nhà thực hành lâm sàng sản khoa quan tâm. Các dữ liệu về PAMG-1 trên y văn còn hạn chế và tập trung trên nhóm thai phụ có thai tự nhiên.

GIỚI THIỆU VỀ XÉT NGHIỆM PARTOSURE™

PAMG-1 được D Petrunin phát hiện trong dịch ối vào

năm 1975. Loại protein này tập trung với nồng độ cao trong máu, dịch ối, vùng màng đệm-màng nuôi và hiện diện rất ít trong dịch tiết vùng CTC-âm đạo. Những năm gần đây, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh việc phát hiện PAMG-1 trong dịch tiết âm đạo giúp xác định tình trạng rỉ ối có độ chính xác cao, trong khi các xét nghiệm khác không phát hiện được (99%). Xét nghiệm có tên thương mại là AmniSure® ROM test, được sản xuất bởi AmniSure International, LLC (Boston, MA, USA). Xét nghiệm được thực hiện trong vòng vài phút, không bị giới hạn bởi tuổi thai và không cần phải đặt mỏ vịt. Tương tự, xét nghiệm phát hiện PAMG-1 có độ nhạy cao hơn là PartoSure™, được sản xuất bởi QIAGEN (Boston, MA, USA). Sự hiện diện của PAMG-1 trong dịch tiết âm đạo được giải thích bởi 2 cơ chế: do cơ tử cung co thắt và quá trình viêm màng ối trong chuyển dạ.

PHƯƠNG PHÁP THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM PARTOSURE™

Chuẩn bị dụng cụ

Găng tay, bộ dụng cụ xét nghiệm PartoSure™ bao gồm: que gòn vô trùng, ống chứa dung dịch và que thử.

Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân nằm tư thế sản phụ khoa.

Thực hiện xét nghiệm PartoSure™

- Giải thích với bệnh nhân: đây là một thủ thuật an toàn.
- Bệnh nhân nằm tư thế sản phụ khoa.
- Đặt que gòn vô trùng vào khoang âm đạo khoảng 5-7cm trong 30 giây mà không dùng mỏ vịt.
- Sau đó, nhúng và khuấy que gòn vô trùng vào ống chứa dung dịch xét nghiệm khoảng 30 giây.
- Sau khi lấy que gòn vô trùng ra, cho que thử vào ống dung dịch cho đến khi quan sát thấy 2 vạch hiện lên hoặc sau 5 phút kể từ khi đặt que thử vào.

Kết luận

Kết quả xét nghiệm dương tính khi quan sát thấy trên que hiện lên 2 vạch, âm tính khi chỉ quan sát thấy một vạch.

CÁC NGHIÊN CỨU HIỆN TẠI VỀ GIÁ TRỊ CỦA PARTOSURE™ TRONG DỰ ĐOÁN SINH NON

Nghiên cứu công bố đầu tiên về PartoSure™ là một nghiên cứu đa quốc gia, đa trung tâm được Nikolova T và cộng sự đăng trên J. Perinat. Med. tháng 07/2014. Nghiên cứu tiến hành trên 101 trường hợp đơn thai từ 20⁰⁷ tuần đến 36⁰⁷ tuần, có triệu chứng sinh non, còn màng ối, CTC mở ≤ 3 cm, đã chứng minh xét nghiệm PartoSure™ có thể dự đoán sinh non trong vòng 7 ngày với độ nhạy là 90%, độ đặc hiệu 93,8%, giá trị tiên đoán âm (NPV) là 97,4%, giá trị tiên đoán dương (PPV) là 78,3% và dự đoán sinh non trong vòng 14 ngày với độ nhạy là 80%, độ đặc hiệu 96,1%, NPV là 93,6%, PPV là 87%. Một nghiên cứu khác của Tanja Nikolova và cộng sự đăng trên J. Perinat. Med. (2015) nhằm so sánh giá trị dự đoán sinh non giữa xét nghiệm PartoSure™, fetal fibronectin (fFN) và siêu âm ngả âm đạo đo chiều dài kênh CTC (CL). Nghiên cứu được tiến hành tại the University Clinic of Obstetrics and Gynecology (Skopje, Cộng hòa Macedonia) và the Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Liên bang Nga), trên 203 thai phụ đơn thai có triệu chứng sinh non từ 20⁰⁷ tuần đến 36⁰⁷ tuần, còn màng ối và CTC mở ≤ 3 cm. Tiêu chuẩn loại gồm: các trường hợp có khâu CTC, nghi ngờ nhau tiền đạo, CTC mở > 3 cm và ối vỡ, quan sát thấy dịch ối chảy ra từ CTC khi đặt mỏ vịt. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ nhạy của xét nghiệm PartoSure™ (n = 203), fFN (n = 66) và CL (n = 203) trong dự đoán sinh non tự phát trong vòng 7 ngày lần lượt là 80%, 50% và 57%. Độ đặc hiệu lần lượt là 95%, 72% và 73%. Giá trị tiên đoán âm của các xét nghiệm lần lượt là 96%, 87% và 89%. Giá trị tiên đoán

Bảng 1. Giá trị dự đoán sinh non tự phát trong vòng 7 ngày của các xét nghiệm

Giá trị	PartoSure™ / PAMG-1	fFN	CL (< 25mm)
Độ nhạy	80% (28/35)	50% (6/12)	57% (20/35)
Khoảng tin cậy 95%	63,1-91,6%	21,1-78,9%	39,4-73,7%
Độ đặc hiệu	95% (159/168)	72% (39/54)	73% (122/168)
Khoảng tin cậy 95%	90,1-97,5%	58,4-83,5%	65,2-79,2%
NPV	96% (159/166)	87% (39/45)	89% (122/137)
Khoảng tin cậy 95%	91,5-98,3%	73,2-95%	82,6-93,7%
PPV	76% (28/37)	29% (6/21)	30% (20/66)
Khoảng tin cậy 95%	58,8-88,2%	11,3-52,2%	19,6-42,9%

Bảng 2. Giá trị dự đoán sinh non tự phát trong vòng 14 ngày của các xét nghiệm

Giá trị	PartoSure™ / PAMG-1	fFN	CL (< 25mm)
Độ nhạy	63% (30/48)	42% (8/19)	54% (26/48)
Khoảng tin cậy 95%	47,4-76,1%	20,3-66,5%	39,2-68,6%
Độ đặc hiệu	96% (148/155)	72% (34/47)	74% (115/155)
Khoảng tin cậy 95%	90,9-98,2%	57,4-84,4%	66,6-80,9%
NPV	89% (148/166)	76% (34/45)	84% (115/137)
Khoảng tin cậy 95%	83,4-93,5%	60,5-87,1%	76,7-89,7%
PPV	81% (30/37)	38% (8/21)	39% (26/66)
Khoảng tin cậy 95%	64,8-92%	18,1-61,6%	27,6-52,2%

Bảng 3. Khoảng CL trong dự đoán sinh non tự phát trên thai phụ có triệu chứng

Khoảng CL (mm)	Sinh non ≤ 7 ngày	Sinh non ≤ 7 ngày (phần trăm tổng)	Tổng	Phần trăm tổng
10-15	3	100	3	1
15-20	6	55	11	5
20-25	11	21	52	26
25-30	10	17	59	29
30-35	4	8	48	24
> 35	1	3	30	15

Bảng 4. Các nghiên cứu hiện tại về giá trị của PartoSure™ trong dự đoán sinh non tự phát ≤ 7 ngày trong trường hợp có triệu chứng dọa sinh non

Nghiên cứu	Năm	Cỡ mẫu	PPV (%)	NPV (%)
Nikolova và cộng sự	2014	101	78	97
Nikolova và cộng sự	2015	203	76	96
El Masry và cộng sự	2015	151	75	98
Heverhagen và cộng sự	2015	64	100	94
Bolotskih và cộng sự	2015	49	75	100
Van Holsbeke và cộng sự	2015	35	75	94

dương lần lượt là 76%, 29% và 30%. Tuổi trung bình của thai phụ trong nghiên cứu là 27 (18-43 tuổi) và tuổi thai trung bình là 32,0 tuần (20,5-36,6 tuần). Có 35 thai phụ (17%) sinh trong vòng 7 ngày và 48 thai phụ sinh trong vòng 14 ngày (24%). Xét nghiệm PartoSure™ dương tính trong 37/203 trường hợp, chiếm 18%. Trong đó, siêu âm đo CL ngắn (< 25mm) trong 66/203 trường hợp, chiếm 33%. Xét nghiệm fFN được thực hiện trên 66 thai phụ (33%), kết quả dương tính là 32% (21/66) (Bảng 1, 2, 3).

Gần đây, có thêm vài nghiên cứu về giá trị của PAMG-1 trong dự đoán sinh non với cỡ mẫu nhỏ hơn. Vào tháng 09/2015, một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu của Robert M Ehsanipoor và cộng sự đăng trên Amer. J. Perinatol. Nghiên cứu bao gồm 100 thai phụ có triệu chứng dọa sinh non 16-34 tuần, màng ối còn. Bộ kit dùng trong nghiên cứu là AmniSure, AmniSure International LLC, Boston, MA. Kết quả là trong 100 thai phụ tham gia nghiên cứu, chỉ thu thập đầy đủ dữ liệu 86 trường hợp. Trong đó, có 19/86 ca PAMG-1 dương tính, chiếm tỉ lệ 22,1%. Tỉ lệ sinh non trong vòng 7 ngày ở nhóm có PAMG-1 dương tính là 6/19 (31,6%) so với nhóm có PAMG-1 âm tính là 5/67 (7,5%). Giá trị của PAMG-1 trong nghiên cứu này là: độ nhạy 54,6%, độ đặc hiệu 82,7%, giá trị tiên đoán dương 31,6%, giá trị tiên đoán âm 92,5% (Bảng 4).

KẾT LUẬN

Các nghiên cứu trên giúp hiểu rõ hơn về giá trị của một cận lâm sàng ít xâm lấn như PartoSure™ trong dự đoán sinh non. Từ đó, quyết định sử dụng hay không sử dụng xét nghiệm này thường qui trong các trường hợp dọa sinh non sẽ được đưa ra nhằm giúp các nhà lâm sàng có hướng điều trị thích hợp, cải thiện kết cục thai kỳ đồng thời tránh lãng phí, đạt được mục tiêu cân bằng chi phí - hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bolotskikh et al. (2015). Scientific and Practical Journal of Obs and

Gyn Russian; 2:94-98.

- Callaghan WM, Mac Dorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM (2006). The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*; 118(4),1566-1573.
- Di Renzo GC, CaberoRoura L, Facchinetti F, the EAPM-Study Group on "Preterm Birth" (2011). Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 24:659-667.
- Duff P (2012). Preterm Premature Rupture of Membranes. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Ehsanipoor Robert M, Swank Morgan L, Jwa eung Chik, Wing Deborah A, Tarabulsi Gofran, Blakemore Karin J (2015). Placental α -microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. *Amer J Perinatol*.
- El Masry et al. (2015). World Congress of Perinatal Medicine (WCPM).
- Güngördük K, Asicioglu O, Besimoglu B, Güngördük OC, Yildirm G, Ark C et al. (2012). Labor induction in term premature rupture of membranes: comparison between oxytocin and dinoprostone followed 6 hours later by oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*; 206:60. e1-e8.
- Heverhagen et al. (2015). World Congress of Perinatal Medicine (WCPM).
- Heverhagen et al. (2015). World Congress of Perinatal Medicine (WCPM).
- Krawczyk-Wyrwicka I, Piotrowski A, Rydlewska-Liszkowska I, Hanke W (2005). Calculating costs of premature infants' intensive care in the United States of America, Canada and Australia. *Przegl Epidemiol*; 59(3),781-791.
- Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC (2013). Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med*; 13:1-5.
- Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC (2015). Prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor *J Perinat Med*.
- Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL et al. (1992). Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol*; 166(6 Pt 1),1629-1641; discussion 1641-1625.
- Tin W, Wariyar U, Hey E (1997). Changing prognosis for babies of less than 28 weeks' gestation in the north of England between 1983 and 1994. Northern Neonatal Network. *BMJ*; 314(7074),107-111.
- Van Holsbeke et al. (2015). World Congress of Perinatal Medicine (WCPM).
- Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study G (2001). Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG*; 108(2),133-142.



CẬP NHẬT VAI TRÒ BỔ SUNG PROGESTERONE PHÒNG NGỪA SINH NON

BS. Vũ Nhật Khang

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Sinh non là các trường hợp sinh trước 37 tuần hoặc 259 ngày của thai kỳ, tỉ lệ sinh non ở các nước phát triển là 6-12% và tỉ lệ này còn cao hơn nữa tại các nước đang phát triển. Theo WHO, hàng năm có khoảng 3 triệu trẻ sơ sinh tử vong liên quan đến thai kỳ, trong đó, trẻ sơ sinh non tháng là nguyên nhân của hơn 85% bệnh suất và tử suất chu sinh. Những nỗ lực trì hoãn quá trình sinh khi có dấu hiệu dọa sinh non cấp thường ít thành công, do đó, các biện pháp phòng ngừa sinh non được chú ý rất nhiều trong những năm vừa qua.

VAI TRÒ PROGESTERONE TRONG THAI KÌ

Progesterone là một hormone steroid được sản

xuất bởi hoàng thể. Trong giai đoạn sớm của thai kỳ, progesterone có vai trò cực kỳ quan trọng trong việc duy trì thai kỳ cho tới khi nhau thai thay thế vai trò của nó ở tuần lễ thứ 7-9. Thực vậy, khi chúng ta không cung cấp progesterone (trong các trường hợp không có hoàng thể) hoặc chỉ định thuốc đối kháng với thụ thể progesterone (mifepristone) có thể sẽ gây sảy thai trước 7 tuần.

Trong nửa sau của thai kỳ, progesterone có vai trò duy trì “sự im lặng” của tử cung, tuy nhiên, cơ chế tác động này vẫn chưa được biết rõ. Một số giả thuyết cơ chế có thể giải thích vai trò ở trên, như khi có chuyển dạ sinh đủ tháng hoặc sinh non thì nồng độ progesterone hoạt động tại tử cung sẽ giảm, tuy nhiên, nồng độ progesterone trong máu không bị ảnh hưởng trong một vài tuần trước đó. Thêm vào đó, progesterone còn ngăn

chặn quá trình chết theo chương trình của tế bào màng thai, ức chế sản xuất các chất gây viêm (prostaglandin) và các gen tổng hợp protein gây co tử cung (Kumar và cs., 2015). Do đó, progesterone có thể giúp ngăn chặn ối vỡ non, một nguyên nhân thường gặp của sinh non.

HIỆU QUẢ CỦA PROGESTERONE TRONG DỰ PHÒNG SINH NON

Hiệu quả bổ sung progesterone trong phòng ngừa sinh non phụ thuộc chủ yếu vào việc lựa chọn bệnh nhân. Hơn nữa, những nghiên cứu ở phòng thí nghiệm và trên động vật cho thấy tùy theo loại progestin, thành phần, liều lượng và cách sử dụng có ảnh hưởng đến hiệu quả của progesterone trong dự phòng sinh non (Kunz và cs., 2010).

Những thai phụ có thể có lợi khi bổ sung progesterone

Những nghiên cứu ngẫu nhiên đã cung cấp bằng chứng thuyết phục bổ sung progesterone làm giảm tỉ lệ sinh non ở những thai phụ đơn thai đã có tiền căn sinh non và / hoặc siêu âm thấy cổ tử cung ngắn trong thai kỳ này (Likis và cs., 2012). Tử suất và bệnh suất của trẻ sơ sinh cũng giảm đáng kể.

Thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non

Phân tích gộp các nghiên cứu ngẫu nhiên kết luận bổ sung progesterone làm giảm khả năng tái phát sinh non và cải thiện kết cục của trẻ sơ sinh (Dodd và cs., 2013). Trong năm 2013, phân tích gộp trên 36 nghiên cứu cho thấy lợi ích bổ sung progesterone so với nhóm placebo hay không điều trị:

- Sinh trước 34 tuần (RR = 0,31, 95% CI 0,14-0,69).
- Sinh trước 37 tuần (RR = 0,55, 95% CI 0,42-0,74).
- Tử vong sơ sinh (RR = 0,45, 95% CI 0,27-0,76).
- Sử dụng hỗ trợ thở (RR = 0,40, 95% CI 0,18-0,90).

- Viêm ruột hoại tử (RR = 0,30, 95% CI 0,10-0,89).
- Xuất huyết não thất, nhiễm trùng sơ sinh và bệnh lý về mắt không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thai phụ có cổ tử cung ngắn

Cổ tử cung ngắn được coi như là yếu tố nguy cơ cao của sinh non ở cả dân số nguy cơ thấp và nguy cơ cao. Một phân tích gộp được thực hiện vào năm 2012 cho thấy bổ sung progesterone đường âm đạo có thể kéo dài thai kỳ và có hiệu quả tương đương như khâu vòng cổ tử cung (Romero và cs., 2012). Dữ liệu thu thập từ 5 nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy điều trị bằng progesterone đặt âm đạo giảm có ý nghĩa thống kê:

- Sinh non trước < 28 tuần, < 33 tuần và < 35 tuần (RR = 0,50, 0,58 và 0,69, theo thứ tự).
- Hội chứng suy hô hấp (RR = 0,48, 95% CI 0,30-0,76).
- Tử vong và bệnh suất trẻ sơ sinh (RR = 0,57, 95% CI 0,40-0,81).
- Cân nặng trẻ sơ sinh < 1.500g (RR = 0,55, 95% CI 0,38-0,80).
- Trẻ sơ sinh nhập vào NICU (RR = 0,75, 95% CI 0,59-0,94).
- Trẻ sơ sinh cần phải thở máy (RR = 0,66, 95% CI 0,44-0,98).
- Không có khác biệt về liều progesterone có tác dụng phòng ngừa sinh non (90 mg/ngày, 100 mg/ngày và 200 mg/ngày).
- Phụ nữ có hay không có tiền căn sinh non đều có lợi ích như nhau.

Progesterone dường như có vai trò quan trọng trong việc phòng ngừa sinh non ở những thai phụ có cổ tử cung ngắn. Trong một nghiên cứu thai phụ đơn thai và có cổ tử cung ngắn, được tiêm bắp progesterone mỗi tuần một lần cho thấy progesterone tiêm bắp không có giảm nguy cơ sinh non so với giả dược (Winer và cs., 2015). Bằng chứng này đối ngược với những bằng chứng từ phân tích gộp của progesterone đặt âm đạo (Romero và cs., 2012). Tuy nhiên, phương pháp nghiên cứu cũng đóng vai trò quan trọng trong những kết luận trên.

Lợi ích bổ sung progesterone chưa rõ ràng ở những thai phụ dưới đây

Lợi ích bổ sung progesterone ở những thai phụ có nguy cơ cao sinh non, nhưng không có cổ tử cung ngắn hoặc không có tiền căn sinh non, chưa được ủng hộ do bằng chứng chưa đủ mạnh. Có 3 trường hợp, một số nhà lâm sàng đề nghị bổ sung progesterone, đó là:

- Đơn thai với tiền căn sinh non song thai.
- Song thai với tiền căn sinh non chưa rõ nguyên nhân.
- Song thai với cổ tử cung ngắn.

Dương tính với fetal fibronectin: chưa có nghiên cứu nào đánh giá bổ sung ở những thai phụ có dương tính với fetal fibronectin, mặc dù khi dương tính với chất này, bệnh nhân có nguy cơ cao sinh trong 7 ngày tiếp theo.

Khâu vòng cổ tử cung: ở những thai phụ có tiền căn sinh non, việc sử dụng sau khâu cho thấy không hiệu quả nhưng số liệu còn rất ít, cần có những nghiên cứu lớn hơn đánh giá về vấn đề này.

Vỡ ối non: bổ sung progesterone không có hiệu quả ở những trường hợp vỡ ối non. Theo 2 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, thực hiện cho các trường hợp vỡ ối non với tuổi thai 20-30 tuần cho thấy không kéo dài thêm được chuyển dạ tiềm thời hay làm giảm bệnh suất của trẻ sơ sinh (Briery và cs., 2011; Combs và cs., 2015). Trái lại, những thai phụ có tiền căn vỡ ối non trước đó, có thể có lợi ích khi bổ sung progesterone trong thai kỳ tiếp theo (Da Fonseca và cs., 2003; Meis và cs., 2003).

Dọa sinh non cấp: phân tích gộp của 4 nghiên cứu nhỏ vào năm 2014 cho thấy liệu pháp progesterone không làm giảm nguy cơ sinh non trước 34 tuần và cân nặng trẻ sơ sinh nhỏ hơn 2.500g, nhưng theo một nghiên cứu quan sát cho thấy có thể làm giảm nguy cơ sinh non trước 37 tuần (Su và cs., 2014).

Sau dọa sinh non cấp: sử dụng progesterone ở những

thai phụ chưa sinh sau dọa sinh non cấp vẫn còn đang nghiên cứu và khuyến cáo không nên thực hiện thường qui, do khả năng giảm gò tử cung của progesterone vẫn chưa rõ ràng. Tổng quan hệ thống từ những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của progesterone tiêm bắp và đường âm đạo so với placebo hoặc không điều trị cho những kết quả đối ngược nhau:

- Giảm gò bằng progesterone đặt âm đạo: cho kết quả giảm sinh non < 37 tuần (42% so với 58%; RR = 0,71, 95% CI 0,57-0,90), kéo dài giai đoạn tiềm thời đến chuyển dạ thật sự (khác biệt trung bình 13,8 ngày; 95% CI 3,97-23,63) và kéo dài tuổi thai khi sinh (khác biệt trung bình 1,29 tuần; 95% CI 0,43-2,15) (Suhag và cs., 2015). Tuy nhiên, nghiên cứu này nhỏ và thiết kế nghiên cứu không tốt. Một nghiên cứu lớn hơn nhưng không được phân tích ở trên do progesterone được bắt đầu < 24 giờ sau khi sử dụng thuốc giảm gò cho thấy khi sử dụng progesterone, sẽ làm tăng nguy cơ sinh trong vòng 14 ngày và sinh non < 37 tuần so với giả dược (Martinez và cs., 2015).
- Tác dụng giảm gò của hydroxyprogesterone: không làm giảm có ý nghĩa thống kê sinh non < 37 tuần hoặc < 34 tuần và tử vong sơ sinh, nhưng kéo dài chuyển dạ tiềm thời (khác biệt trung bình 8,36 ngày; 95% CI 3,20-13,51) và kéo dài tuổi thai khi sinh (khác biệt trung bình 2,28 tuần; 95% CI 1,46-3,51) (Saccone và cs., 2015). Nghiên cứu này cũng nhỏ và sai lệch do chọn mẫu ít.

Thai phụ song thai có tiền căn sinh non do song thai (trong thai kỳ trước): tiền căn sinh non là yếu tố nguy cơ cao trong thai kỳ tiếp theo, bất kể thai phụ có đơn thai hay song thai (Schaaf và cs., 2012). Chưa có nghiên cứu đánh giá bổ sung progesterone làm giảm nguy cơ sinh non ở các thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non do song thai trước đó, nhưng lợi ích có thể có.

Đa thai: phân tích gộp năm 2013 cho thấy bổ sung progesterone không làm giảm nguy cơ sinh non trước 28 tuần, 34 tuần hoặc 37 tuần hay cải thiện tử vong và bệnh suất ở trẻ sơ sinh (Dodd và cs., 2013). Có thể do

cơ chế chuyển dạ sinh non và sinh trong đa thai khác ở các trường hợp đơn thai (như là tử cung căng quá mức).

Song thai: trong năm 2015, phân tích gộp 13 nghiên cứu với phụ nữ song thai bổ sung progesterone (tiêm bắp hay đặt âm đạo) đều làm giảm kết cục xấu cho trẻ sơ sinh (tử vong chu sinh và tỉ lệ mắc các bệnh nguy hiểm của trẻ sơ sinh: hydroxyprogesterone caproate (RR = 1,1, 95% CI 0,97-1,4); progesterone đặt âm đạo (RR = 0,97; 95% CI 0,77-1,2) (Schuit và cs., 2015). Một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả của liều progesterone cao đặt âm đạo (400 mg/ngày) cho thấy không hiệu quả nhiều hơn so với liều thông thường (200 mg/ngày), điều này cho thấy liều dùng tối thiểu 200 mg/ngày cũng có hiệu quả trong các thai kì song thai (Serra và cs., 2013). Một số tình huống lâm sàng khác bao gồm:

- Song thai trong thai kì hiện tại và có tiền căn sinh non (đơn thai): các trường hợp này vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả vai trò bổ sung progesterone để phòng ngừa sinh non. Do thiếu dữ liệu, một số tác giả đề nghị bổ sung hydroxyprogesterone caproate tiêm bắp ở các thai phụ này.
- Song thai với cổ tử cung ngắn: ở các trường hợp song hợp song thai có cổ tử cung ngắn ($\leq 25\text{mm}$) trước 24 tuần, theo phân tích gộp ở trên cho thấy progesterone đặt âm đạo làm giảm có ý nghĩa thống kê kết cục xấu ở trẻ sơ sinh (RR = 0,56, 95% CI 0,42-0,75; 14/52 [27%] so với 21/56 [38%]) (Schuit và cs., 2015). Dựa trên những số liệu này, một số nhà lâm sàng đề nghị các trường hợp song thai nếu cổ tử cung ngắn nên bổ sung progesterone để dự phòng sinh non. Hydroxyprogesterone caproate tiêm bắp không có hiệu quả ở các trường hợp song thai có tử cung ngắn. Theo nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, tiêm bắp 500mg hydroxyprogesterone caproate 2 tuần/lần không làm giảm sinh non (< 37 tuần, < 34 tuần hoặc < 32 tuần) hay giảm tử suất / bệnh suất ở những bệnh nhân song thai có tử cung ngắn (Senat và cs., 2013). Ngoài ra, theo một số nghiên cứu khác cho thấy hydroxyprogesterone caproate còn làm tăng

kết cục xấu của trẻ sơ sinh ở các trường hợp song thai (Romero và cs., 2015).

Tam thai: phân tích gộp của 2 nghiên cứu ngẫu nhiên được thực hiện vào năm 2012 cho thấy không có lợi ích khi bổ sung progesterone ở những trường hợp tam thai; không giảm có ý nghĩa thống kê sinh non trước 28 tuần, tử vong sơ sinh, suy hô hấp, xuất huyết não thất mức độ 3-4, viêm ruột hoại tử, nhiễm trùng (Sotiriadis và cs., 2012).

Dị dạng tử cung hoặc có thai sau hỗ trợ sinh sản: không có số liệu về hiệu quả của liệu pháp progesterone trong phòng ngừa sinh non ở những thai phụ có tử cung bất thường hoặc có thai sau thụ tinh trong ống nghiệm (Likis và cs., 2012).

KẾT LUẬN

- Bổ sung progesterone làm giảm nguy cơ sinh non khoảng 30% ở những thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non trong thai kì trước (đơn thai) và những phụ nữ có cổ tử cung ngắn trên siêu âm trong thai kì hiện tại.
- Đối với những thai phụ có tiền căn sinh non trong thai kì trước (đơn thai), nên được điều trị với progesterone, loại progesterone đề nghị là hydroxyprogesterone caproate hơn là progesterone đặt âm đạo và bắt đầu từ tam cá nguyệt II (16-20 tuần) cho đến tuần thứ 36 của thai kì. Liều đề nghị là 250 mg/ngày.
- Đối với các trường hợp phát hiện cổ tử cung ngắn trong tam cá nguyệt II ($\leq 20\text{mm}$ trước 24 tuần) và không có tiền căn sinh non, nên được điều trị với progesterone đặt âm đạo cho đến tuần thứ 36 của thai kì. Liều có thể khác nhau tùy theo loại progesterone, đặt âm đạo (100-200mg), gel (90mg) hoặc viên uống (100mg vi hạt).
- Đối với các trường hợp đa thai, không nên chỉ định progesterone thường qui, một số trường hợp xem xét có thể bổ sung bao gồm:
 - Song thai và có tiền căn sinh non trong thai trước nên điều trị với hydroxyprogesterone caproate.
 - Đối với các trường hợp song thai và cổ tử cung ngắn, nên điều trị với progesterone đặt âm đạo.

Bảng 1. Tóm tắt vai trò progesterone trong dự phòng sinh non

Chỉ định	Chỉ định bổ sung progesterone	Theo dõi
Đơn thai, tiền căn sinh non đơn thai, chiều dài kênh cổ tử cung bình thường	Có	Hydroxyprogesterone caproate 250 mg/tuần, từ tuần 16 hoặc tuần 20 của thai kì cho đến 36 tuần hoặc cho tới lúc sinh và theo dõi cổ tử cung Cổ tử cung ngắn (< 25mm): thực hiện khâu cổ tử cung
Đơn thai, tiền căn sinh non song thai, chiều dài kênh cổ tử cung bình thường	Có thể	Hydroxyprogesterone caproate 250 mg/tuần, từ tuần 16 hoặc tuần 20 của thai kì cho đến 36 tuần hoặc cho tới lúc sinh và theo dõi cổ tử cung Cổ tử cung ngắn (< 25mm): thực hiện khâu cổ tử cung
Đơn thai, không có tiền căn sinh non, cổ tử cung ngắn (< 20mm)	Có	Progesterone đặt âm đạo 90-200mg mỗi đêm, từ thời điểm chẩn đoán cho đến thai được 36 tuần
Đa thai (song thai hoặc tam thai) không có tiền căn sinh non, có chiều dài cổ tử cung bình thường	Không	Không dùng progesterone, không khâu cổ tử cung
Song thai, cổ tử cung ngắn	Có thể	Progesterone đặt âm đạo, không khâu vòng cổ tử cung
Ối vỡ non	Không	-
Dương tính với fetal fibronectin	Không	-
Không sinh sau lần dọa sinh non cấp	Chưa rõ	-

- Bổ sung progesterone không có hiệu quả phòng ngừa sinh non ở các trường hợp vỡ ối non. Cũng như chưa có số liệu đánh giá hiệu quả ở những phụ nữ dương tính với fetal fibronectin. Hiệu quả bổ sung progesterone ở các trường hợp khâu cổ tử cung vẫn chưa rõ ràng (Bảng 1).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK et al. (2011). Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. Am J Obstet Gynecol; 204:54.e1.
2. Combs CA, Garite TJ, Maurel K et al. (2015). 17-hydroxyprogesterone caproate for preterm rupture of the membranes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol; 213:364.e1.
3. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M (2003). Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol; 188:419.
4. Dodd JM, Jones L, Flenady V et al. (2013). Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev; 7:CD004947.
5. Kumar D, Springel E, Moore RM et al. (2015). Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. Am J Obstet Gynecol; 213:520.e1.
6. Kuon RJ, Shi SQ, Maul H et al. (2010). Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration and the vehicle. Am J Obstet Gynecol; 202:455.e1.
7. Likis FE, Andrews JC, Woodworth AL et al. (2012). Progestogens for Prevention of Preterm Birth. Comparative Effectiveness Review; No.74. (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10065-I). AHRQ Publication No. 12-EHC105-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
8. Martinez de Tejada B, Karolinski A (2015). Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol; 213:438.
9. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. (2003). Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N

Engl J Med; 348:2379.

10. Romero R, Conde-Agudelo A (2015). Is 17 α -hydroxyprogesterone caproate contraindicated in twin gestations? BJOG; 122:6.
11. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol; 206:124.e1.
12. Saccone G, Suhag A, Berghella V (2015). 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol; 213:16.
13. Schaaf JM, Hof MH, Mol BW et al. (2012). Recurrence risk of preterm birth in subsequent twin pregnancy after preterm singleton delivery. BJOG; 119:1624.
14. Schuit E, Stock S, Rode L et al. (2015). Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG; 122:27.
15. Senat MV, Porcher R, Winer N et al. (2013). Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol; 208:194.e1.
16. Serra V, Perales A, Meseguer J et al. (2013). Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. BJOG; 120:50.
17. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G (2012). Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol; 40:257.
18. Su LL, Samuel M, Chong YS (2014). Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. Cochrane Database Syst Rev; 1:CD006770.
19. Suhag A, Saccone G, Berghella V (2015). Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol; 213:479.
20. Winer N, Bretelle F, Senat MV et al. (2015). 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol; 212:485.e1.





VÒNG NÂNG CỔ TỬ CUNG ARABIN TRONG DỰ PHÒNG SINH NON

BS. Vũ Nhật Khang⁽¹⁾, ThS. Nguyễn Khánh Linh⁽²⁾

⁽¹⁾Bệnh viện Mỹ Đức

⁽²⁾Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

Sinh non là hội chứng có nhiều nguyên nhân khác nhau. Hai mươi năm trước, Romero và cộng sự (1994) đã đặt giả thuyết của sinh non phụ thuộc vào các yếu tố của tử cung, hoạt hóa của màng rụng và tình trạng cổ tử cung (CTC) chín muộn hơn dự kiến. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về nguyên nhân của các tình trạng trên, tỉ lệ sinh non ngày càng tăng và gây ra một gánh nặng cho y tế toàn cầu (Bick và cs., 2012).

CTC ngắn và hở eo tử cung là một trong những nguyên nhân chính gây ra sẩy thai to hoặc sinh non. Quản lý các thai phụ có tình trạng như trên rất khó khăn, do hầu như không có phương pháp chẩn đoán xác định và hiệu quả của các biện pháp phòng ngừa cũng chưa rõ ràng.

Chẩn đoán CTC ngắn, hở thường dựa vào tiền căn sẩy thai trong tam cá nguyệt II hoặc sinh cực non khi CTC mở mà không có cơn co tử cung. Tuy nhiên, chẩn đoán

dựa trên tiền căn thường không đáng tin cậy và dẫn đến can thiệp bằng phẫu thuật khâu vòng CTC không cần thiết, theo nghiên cứu của MRC trong năm 1993, nhận thấy khâu CTC chọn lọc ở 25 bệnh nhân thì chỉ có hiệu quả ở 1 bệnh nhân. Trong những năm gần đây, siêu âm đo chiều dài CTC đã cho thấy mối liên quan giữa CTC ngắn và nguy cơ sinh non. Do đó, siêu âm ngả âm đạo đánh giá CTC thường được sử dụng như là một thông số để hướng dẫn điều trị ở bệnh nhân nghi ngờ có CTC ngắn hoặc hở.

Khâu CTC được xem như là cách điều trị cổ điển cho các trường hợp CTC ngắn hoặc hở, nhưng không may, theo các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng vẫn chưa chứng minh được hiệu quả, đặc biệt ở các trường hợp khi chưa chẩn đoán rõ ràng. Hơn nữa, đây là một phương pháp can thiệp có thể làm tăng nguy cơ cho thai phụ và thai nhi.

Trong nhiều thế kỉ qua, vòng âm đạo đã được sử dụng để điều trị sa tạng chậu. Các loại vòng nâng được thiết kế với nhiều loại khác nhau để điều trị sa tạng chậu và một số ít cũng được nghiên cứu phòng ngừa sinh non. Trong các loại vòng nâng hiện có trên thị trường, vòng nâng Arabin có nhiều báo cáo ghi nhận hiệu quả trong việc điều trị CTC ngắn, hở và có thể là phương pháp lựa chọn khác ngoài khâu CTC.

Cuối những năm 1970, Hans Arabin ở Tây Đức đã thiết kế vòng nâng với hình dạng vòm, được làm từ silicone dẻo. Thiết kế dạng mái vòm tương tự như vòm âm đạo, với mục đích bao quanh CTC, đặc biệt càng gần với lỗ trong CTC. Đường kính trong, nhỏ hơn để hướng đến CTC, trong khi đó, đường kính ngoài rộng hơn nằm trong âm đạo. Thiết kế vòng Arabin không chỉ hỗ trợ, giảm sức chèn ép của tử cung lên CTC mà còn tạo ra độ nghiêng cho CTC và nó có thể xoay CTC hướng về phía xương cùng (Hình 1).

Có rất nhiều vòng nâng được sử dụng trong phòng ngừa sinh non: (a) vòng dạng nhẫn (bên trái), vòng Hodge (bên phải) và vòng Donut (bên trái ở dưới), với thiết kế để phòng ngừa sa tạng chậu và vòng hình con bướm, theo Jorde và Hamann, sẽ nâng đỡ CTC; (b) vòng nâng CTC Arabin, được thiết kế ôm tròn CTC, tạo độ nghiêng CTC và có thể xoay CTC hướng về phía xương cùng. Cấu tạo của 1 vòng Arabin gồm có 3 đường kính: đường kính ngoài 65-70mm, đường kính trong 32-35mm và chiều cao của vòng 17-30mm.

Nên đánh giá CTC trước khi đặt vòng nâng bằng cách đo chiều dài và kênh CTC. Một số xét nghiệm khác phụ thuộc vào nơi đặt có ghi nhận hay không như fetal fibronectin hoặc interleukin. Nên thực hiện lấy dịch ở

CTC hoặc ở âm đạo xem có viêm nhiễm hay không và điều trị nếu xét nghiệm dương tính. Vòng được bôi với kem kháng khuẩn, gel hoặc kem bôi trơn để dễ đặt. Vòng nâng được bóp lại giữa ngón cái và các ngón còn lại và đưa vào âm đạo theo chiều dọc. Khi vào âm đạo, vòng nâng được thả ra, đường kính trong được áp trực tiếp vào CTC. Đường kính ngoài của vòng nâng CTC được đẩy cẩn thận vào vòm âm đạo.

Lợi ích của vòng nâng là không cần phải gây mê, việc đặt vào và lấy ra dễ dàng. Sau khi đặt xong, yêu cầu bệnh nhân đứng dậy và đi vài bước cho đến khi không còn cảm giác vòng trong âm đạo.

Một số bệnh nhân vẫn còn cảm nhận đau ít do chèn ép. Nếu bệnh nhân than phiền khó chịu, có thể xem lại kích thước hoặc vị trí của vòng. Do đó, bệnh nhân nên được khám trở lại, có thể bằng khám lâm sàng hay siêu âm để đánh giá lại CTC, chắc chắn CTC đã nhô qua khỏi đường kính trong của vòng nâng.

Vòng nâng được lấy ra khi thai khoảng 37 tuần. Trước khi lấy ra cần phải chắc chắn CTC được đẩy qua đường kính trong của vòng nâng. Thông tin cho sản phụ và người khám thai là sau khi đặt sẽ ra dịch âm đạo nhiều hơn (Hình 2).

Hiệu quả của vòng Arabin cho đến thời điểm hiện tại vẫn còn nhiều tranh cãi. Vào năm 1990, Quass và cộng sự (Quass và cs., 1990) nghiên cứu mô tả 107 bệnh nhân sử dụng Arabin thay thế cho khâu CTC để dự phòng hoặc điều trị và một số can thiệp cấp cứu thực hiện trên CTC. Kết quả cho thấy 92% bệnh nhân giữ thai đến > 36 tuần và không có biến chứng.

Tổng quan Cochrane mới nhất năm 2013 được thực hiện về hiệu quả dự phòng sinh non trên đơn thai của dụng cụ nâng CTC (Abdel-Aleem và cs., 2013). Tổng quan này chỉ bao gồm một thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng. Nghiên cứu này gồm 385 phụ nữ có CTC ngắn $\leq 25\text{mm}$ khảo sát từ 18 tuần đến 22 tuần thai kì. Nhóm sử dụng dụng cụ nâng CTC (192 phụ nữ) có tần suất sinh non dưới 37 tuần thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sử dụng (22% so với 59%; RR



Hình 1



Hình 2

= 0,36, 95% CI 0,27-0,49). Tỷ lệ sinh non tự phát trước 34 tuần cũng giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm đặt dụng cụ nâng CTC (6% so với 27%; RR = 0,24, 95% CI 0,13-0,43). Tuổi thai trung bình lúc sinh là $37,7 \pm 2$ tuần trong nhóm đặt dụng cụ và $34,9 \pm 4$ tuần trong nhóm không đặt. Những phụ nữ trong nhóm sử dụng dụng cụ nâng CTC cũng sử dụng ít thuốc giảm gò tử cung hơn (RR = 0,63; 95% CI 0,5-0,81) và ít corticosteroid hơn (RR = 0,66; 95% CI 0,54-0,81) so với nhóm chứng. Tiết dịch âm đạo cũng gặp nhiều hơn trong nhóm đặt dụng cụ nâng CTC (RR = 2,18; 95% CI 1,87-2,54). Trong nhóm đặt dụng cụ nâng CTC, 27 phụ nữ cần đặt lại vòng nâng nhưng không cần lấy ra, chỉ có 1 trường hợp phải lấy vòng nâng. Khoảng 95% phụ nữ trong nhóm sử dụng vòng nâng cho biết sẽ khuyên người khác sử dụng phương pháp này. Số trường hợp nhập hồi sức sơ sinh cũng ít hơn trong nhóm dùng vòng nâng so với nhóm không sử dụng (RR = 0,17; 95% CI 0,07-0,42).

Như vậy, qua kết quả của tổng quan trên, chúng ta có thể thấy tác dụng bất lợi thường gặp nhất của vòng nâng CTC là tiết dịch âm đạo, song sự tiết dịch này không làm giảm hiệu quả phòng ngừa sinh non của vòng. Tỷ lệ đặt lại vòng chỉ chiếm 14% và chỉ có 1 trường hợp không thể đặt vòng nữa. Sự tiết dịch âm đạo cũng không gây cho người phụ nữ quá khó chịu. Điều này được chứng tỏ qua tỷ lệ khuyến khích người khác áp dụng phương pháp này là 95%.

Phương pháp đặt progesterone âm đạo cũng có tác dụng phụ là gây tiết dịch âm đạo thường xuyên. So với phương pháp sử dụng progesterone đặt âm đạo mỗi ngày,

phương pháp này tỏ ra thuận tiện và thoải mái hơn cho bệnh nhân, do không phải sử dụng thuốc mỗi ngày.

Các biến chứng khác cũng ít được báo cáo khi sử dụng vòng nâng trong thai kỳ. Có hai nghiên cứu khảo sát phổ vi khuẩn âm đạo khi sử dụng vòng nâng. Một nghiên cứu so sánh sự thay đổi phổ vi khuẩn âm đạo ở 50 phụ nữ sử dụng vòng Mayer với 50 phụ nữ chứng (Havlik, 1986). Họ thấy rằng sau 2 tuần, không có sự khác biệt về sự thay đổi phổ vi khuẩn âm đạo ở người sử dụng và không sử dụng. Một nghiên cứu khác cũng báo cáo có 5,5% phụ nữ (trong số 200 người) sử dụng vòng nâng có các vi sinh vật gây bệnh trong âm đạo trong thai kỳ, so với 2% trong nhóm chứng (Jorde, 1983). Khoảng một nửa thai phụ đặt vòng nâng than phiền tăng tiết dịch âm đạo sau khi đặt vòng (Arabin, 2003). Do đó, điều này phản ánh nguyên nhân do sự kích thích của vật lạ, chứ không phải do nhiễm khuẩn.

Tóm lại, vòng nâng CTC cho tỷ lệ thành công cao và biến chứng ít, để điều trị CTC ngắn và / hoặc hở trong thai kỳ. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu khác lớn hơn, như thực hiện ở nhiều nơi khác nhau (các nước phát triển và đang phát triển) và bổ sung thêm các trường hợp có yếu tố nguy cơ (đa thai) để khẳng định điều trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA (2013). Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev; 9:CD007873.
2. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, Van-Eyck J (2003). Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix. Journal of Perinatal Medicine; 31:122-133.
3. Bick D (2012). Born too soon: The global issue of preterm birth. Midwifery; 28:341-342.
4. Final report of the Medical Research Council / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage (1993). MRC / RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Br J Obstet Gynaecol; 100:516-523.
5. Havlik I, Stasek K, Franek B, Havliková S (1986). Vaginal flora during supportive therapy using a pessary in pregnancy. Ceskoslovenská Gynekologie; 51:258-259.
6. Jorde A, Kästli K, Hamann B, Pockrandt H (1983). Changes in the vaginal flora caused by supporting pessary treatment in pregnancy. Zentralblatt für Gynäkologie; 105(13):855-857.
7. Quaas L, Hillemanns HG, du Bois A, Schillinger H (1990). The Arabin cerclage pessary-an alternative to surgical cerclage. Geburtshilfe Frauenheilkd; 50:429-433.
8. Romero R, Mazon M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM (1994). The preterm labor syndrome. Ann NY Acad Sci; 734:414-429.



KHÂU CỔ TỬ CUNG VÀ HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG SINH NON

ThS. Hê Thanh Nhã Yến

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Khâu cổ tử cung (CTC) được thực hiện lần đầu vào năm 1902 trên phụ nữ có tiền sử sảy thai ở giữa tam cá nguyệt II hoặc có tiền sử sinh non gợi ý tình trạng suy yếu CTC, với mục đích dự phòng sảy thai lặp lại (RCOG, 2011). Từ đó đến nay, việc thực hiện khâu CTC vẫn được áp dụng khá phổ biến. Tuy nhiên, hiệu quả cũng như đặc điểm nhóm thai phụ thực sự hưởng lợi ích dự phòng sinh non từ phương pháp này vẫn còn nhiều tranh cãi. Bài viết đề cập các vấn đề liên quan kỹ thuật, chỉ định khâu CTC và cập nhật những chứng cứ hiện có về hiệu quả dự phòng sinh non của thủ thuật này.

CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chỉ định

- **Khâu cổ tử cung dựa trên tiền sử:** đối tượng phụ nữ mang thai có tiền sử sinh non hoặc sảy thai ở tam cá nguyệt II, có nguy cơ sinh non lặp lại, sẽ được chỉ định khâu CTC dự phòng. Chỉ định này thường được áp dụng cho phụ nữ không có triệu chứng dọa sinh non, thời điểm thai 12-14 tuần tuổi (RCOG, 2011).
- **Khâu cổ tử cung dựa trên chiều dài cổ tử cung:** siêu âm ngả âm đạo đo chiều dài kênh CTC

thường được tiến hành thường qui khi thai từ 14 tuần đến 24 tuần. Chỉ định khâu CTC được đặt ra khi phụ nữ không có triệu chứng dọa sinh non, có chiều dài kênh CTC ngắn trên siêu âm (ví dụ: < 25mm) nhưng không thấy màng ối / túi ối trong âm đạo. Hiện chưa có đồng thuận về ngưỡng chẩn đoán kênh CTC ngắn (RCOG, 2011).

- **Khâu cổ tử cung cấp cứu:** khâu CTC cấp cứu trong trường hợp CTC mở sớm và quan sát thấy túi ối trong âm đạo khi khám mỏ vịt hoặc quan sát thấy qua siêu âm. Khâu CTC cấp cứu tiến hành ngay cả khi có triệu chứng ra huyết âm đạo hoặc cảm giác tăng áp lực hạ vị.
- **Khâu cổ tử cung dựa trên thăm khám lâm sàng:** trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ qua thăm khám và theo dõi sự thay đổi CTC có thể chỉ định khâu CTC trong nhiều trường hợp.

Chống chỉ định

Khâu CTC không được chỉ định trong những trường hợp thai phụ có các yếu tố sau (Errol, 2015):

- Chuyển dạ hoạt động.
- Băng chúngh nhiễm trùng ối trên lâm sàng.
- Ra huyết âm đạo tiến triển.
- Vỡ ối non.

- Thai dị tật bẩm sinh.
- Thai lưu.

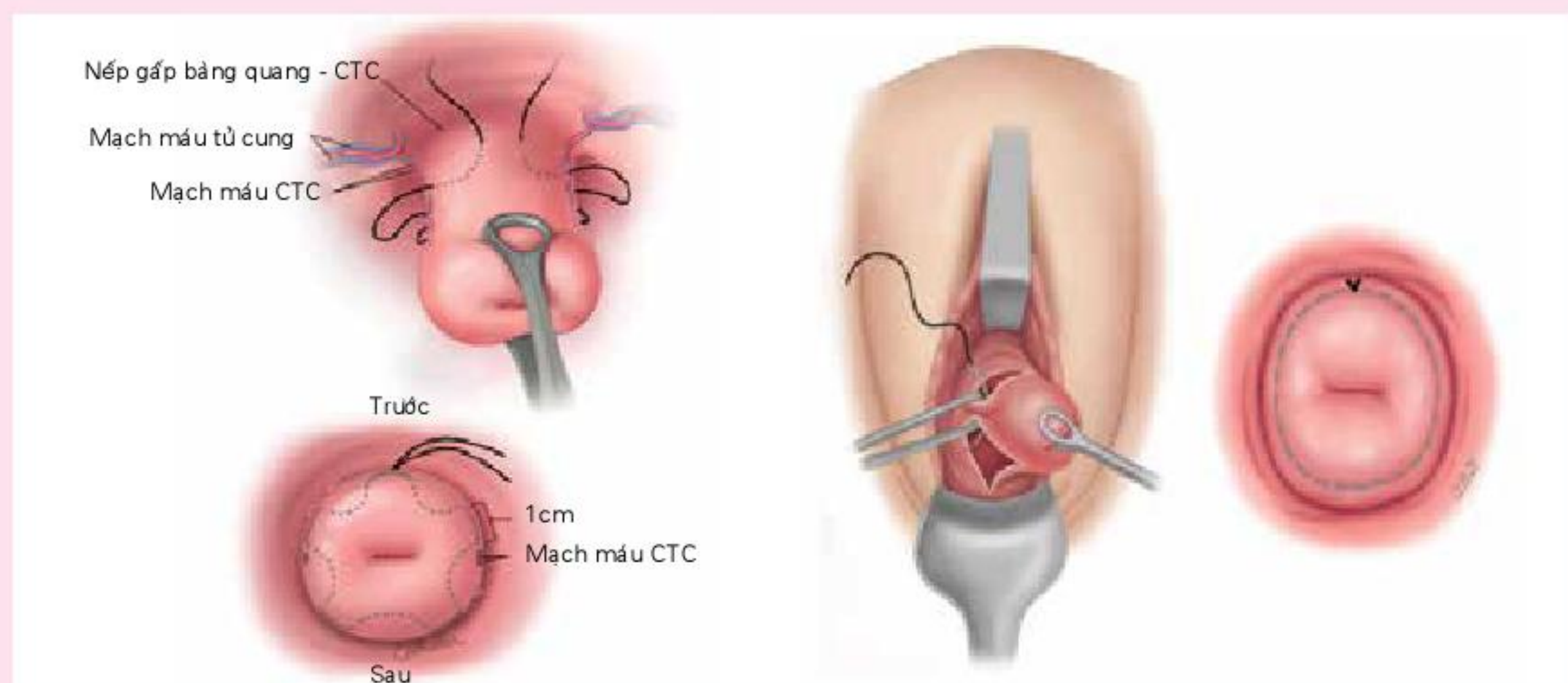
PHƯƠNG PHÁP

Khâu cổ tử cung qua ngã âm đạo (phương pháp McDonald)

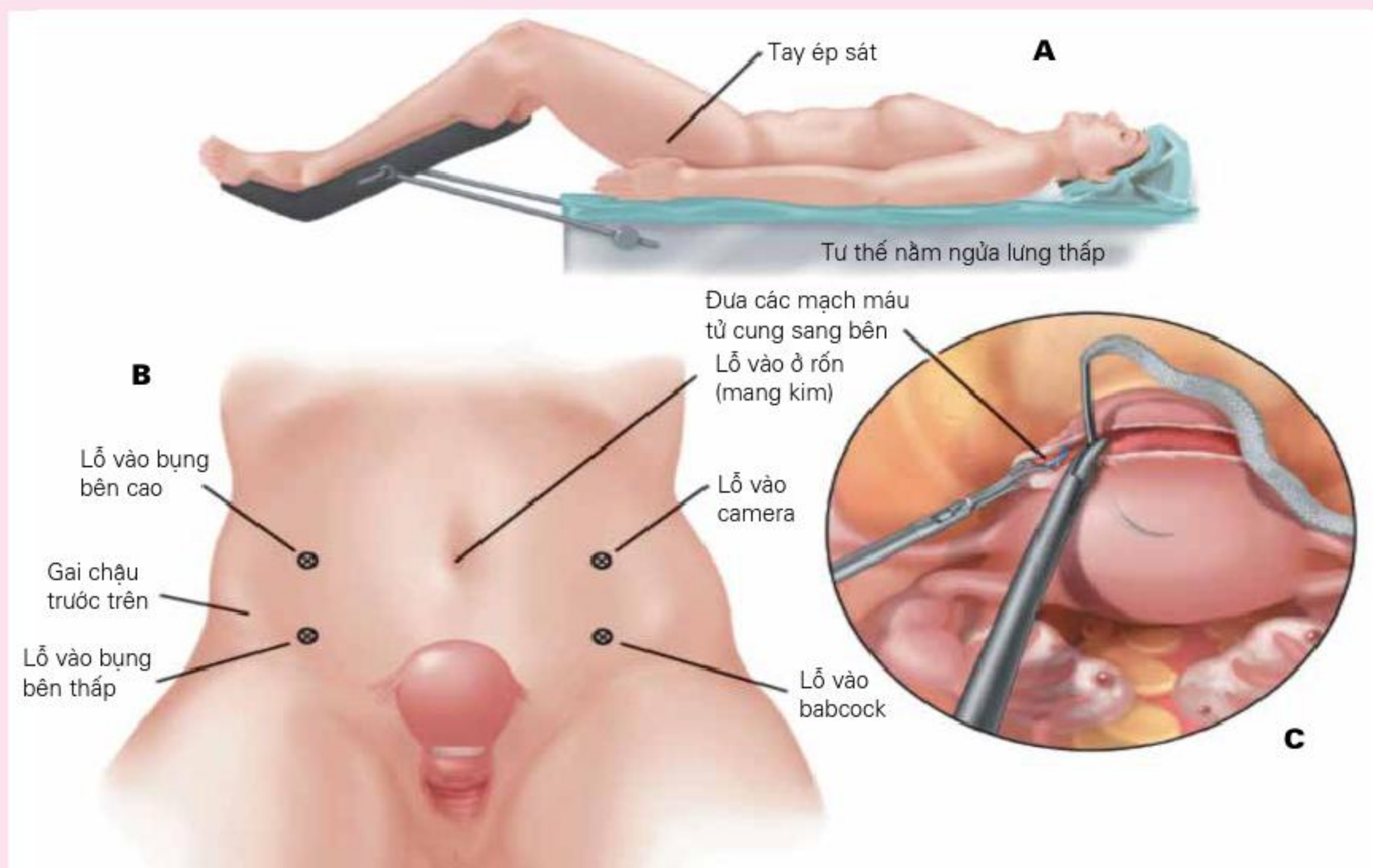
Phương pháp McDonald được áp dụng phổ biến nhất, chủ yếu vì kĩ thuật khá đơn giản. Sau khi bộc lộ mép trước và sau CTC, sử dụng kim mang chỉ không tiêu sợi lớn (thường số 1 hoặc 2) móc vào vị trí 12 giờ chỗ tiếp nối giữa biểu mô âm đạo và cơ trơn CTC, cách một khoảng với nếp gấp bàng quang-CTC, cao hơn ít nhất 2cm so với cổ ngoài CTC hoặc có thể bắt đầu ở vị trí 6 giờ cách nếp gấp trực tràng-âm đạo. Tiếp tục khâu 4-6 mũi vòng quanh CTC, lưu ý tránh bàng quang, trực tràng, động mạch tử cung (vị trí 3 giờ và 9 giờ). Mũi khâu ở vị trí 6 giờ rất quan trọng vì đây là vị trí dễ bị bung chỉ khâu. Khi kết thúc, 2 đầu chỉ được buộc thắt chặt, chừa mối để kéo chỉ ra khi cắt chỉ khâu. Chỉ khâu được giữ đến 37 tuần (Errol, 2015).

Khâu phân cao cổ tử cung qua ngã âm đạo (phương pháp Shirodkar) (Hình 1)

Khâu CTC bằng phương pháp Shirodkar phức tạp hơn phương pháp McDonald vì cần phải xẻ và bộc lộ vùng cơ



Hình 1. Các phương pháp khâu CTC ngã âm đạo (Sarah, 2012; Errol, 2015)



Hình 2. Phương pháp khâu CTC ngả bụng (Sarah, 2012; Errol, 2015)

xung quanh CTC. Các mũi khâu quanh CTC được vùi dưới lớp biểu mô CTC để không bung và hạn chế viêm nhiễm (Errol, 2015). Vì vậy, chỉ khâu được giữ đến sau sinh và cả cho thai kì sau. Sau khi khâu CTC bằng phương pháp Shirodkar, thai phụ nên được mổ lấy thai chủ động.

Khâu cổ tử cung ngả bụng (Hình 2)

Phương pháp khâu CTC ngả bụng được tiến hành qua mổ hở hoặc nội soi, có thể thực hiện trước mang thai ở phụ nữ đã được chẩn đoán suy yếu CTC. Vị trí khâu ở chỗ nối cổ tử cung và đoạn eo tử cung (Errol, 2015). Nhiều tác giả ưa chuộng phương pháp này vì đạt hiệu quả cao trong kéo dài thai kì đến đủ tháng. Thai phụ khi đã được khâu CTC ngả bụng phải được mổ lấy thai.

CHỨNG CỨ VỀ HIỆU QUẢ KHÂU CỔ TỬ CUNG

Đối tượng

Đơn thai

Theo tổng quan hệ thống của thư viện Cochrane (2012),

Alfirevic và cộng sự tổng hợp 12 thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu tổng cộng 3.328 phụ nữ. Khi so sánh với không can thiệp, khâu CTC làm giảm đáng kể tỉ lệ sinh non ở đối tượng nguy cơ cao (nguy cơ tương đối là 0,8; 95% CI 0,69-0,95; 9 thử nghiệm, $n = 2.898$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tử suất sơ sinh giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, nhóm khâu CTC có nguy cơ cao bị mổ lấy thai và ra huyết âm đạo (nguy cơ tương đối lần lượt là 1,19; 95% CI 1,01-1,40 và 2,25; 95% CI 0,89-5,69) (Alfirevic, 2012).

Đa thai

Theo tổng quan hệ thống của thư viện Cochrane (2014), Rafael và cộng sự tổng hợp 5 thử nghiệm với 122 phụ nữ mang song thai và 6 phụ nữ mang tam thai thỏa tiêu chuẩn. Trong đó, 2 nghiên cứu ($n = 73$) về khâu chỉ định dựa trên tiền sử và 3 nghiên cứu ($n = 55$) về khâu chỉ định dựa trên siêu âm đo chiều dài CTC. Kết cục chính cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không can thiệp về tỉ lệ sinh non trước 34 tuần (nguy cơ tương đối là 1,16; 95% CI 0,44-3,06); sinh non trước 35 tuần (nguy cơ tương đối là 1,11; 95% CI

0,58-2,14), trẻ sơ sinh cân nặng < 1.500g (nguy cơ tương đối là 1,42; 95% CI 0,52-3,85). Từ tổng quan này, chưa có chứng cứ ủng hộ khâu CTC có hiệu quả dự phòng sinh non trên song thai. Tuy nhiên, vì cỡ mẫu quá nhỏ nên kết luận chưa thật sự thuyết phục (Rafael, 2014).

Gần đây, một nghiên cứu phân tích gộp dựa trên dữ liệu cá nhân người bệnh tổng hợp 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 49 trường hợp song thai có chiều dài kênh CTC ngắn. Đo kênh CTC tiến hành trên siêu âm ngả âm đạo trong tam cá nguyệt II với ngưỡng < 25mm được xác định là CTC ngắn. Kết quả phân tích cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ sinh non < 34 tuần cũng như trẻ sinh nhẹ cân và suy hô hấp sơ sinh giữa 2 nhóm khâu CTC và không khâu CTC. Dựa trên chứng cứ độ I này, trong thực hành lâm sàng, khâu CTC không được khuyến cáo áp dụng cho phụ nữ mang song thai có chiều dài kênh CTC ngắn ở tam cá nguyệt II (Saccone, 2015).

Chỉ định

Dựa trên siêu âm đo chiều dài kênh cổ tử cung

Một phân tích gộp trên 504 phụ nữ đơn thai có tiền sử sinh non được chỉ định khâu CTC vì siêu âm đo chiều dài kênh CTC ngắn < 25mm cho thấy tỉ lệ sinh non trước 37 tuần giảm 30% và tử suất sơ sinh giảm 36% so với không khâu CTC. Đây là chứng cứ mức độ I, có độ mạnh cao nhất trong các chứng cứ về chỉ định khâu CTC dự phòng sinh non (Berghella, 2015).

Dựa trên tiền sử

Chứng cứ về hiệu quả chỉ định khâu CTC dựa trên yếu tố tiền sử không mạnh. Phân tích dưới nhóm của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng trên 107 thai phụ có tiền sử ≥ 3 lần sinh non hoặc sẩy thai cho thấy khâu CTC làm giảm tỉ lệ sinh non trước 33 tuần có ý nghĩa thống kê (Ehsanipoor, 2015).

Dựa trên thăm khám lâm sàng

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp, trên 10

nghiên cứu (gồm 1 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, 2 đoàn hệ tiến cứu và 7 đoàn hệ hồi cứu), về hiệu quả khâu CTC tuần 14-27 tuổi thai được chỉ định dựa trên thăm khám lâm sàng. Kết quả cho thấy nhóm được khâu CTC so với nhóm theo dõi không can thiệp có tỉ lệ sinh sống cao hơn (71% so với 43%; RR = 1,65, 95% CI 1,19-2,28) và thời gian kéo dài thai kì hơn 1 tháng (khoảng khác biệt trung bình 33,98 ngày; 95% CI 17,88-50,08) (Ehsanipoor, 2015).

KẾT LUẬN

Khâu CTC là phương pháp dự phòng sinh non được áp dụng khá phổ biến trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trên đối tượng được chẩn đoán suy yếu CTC. Chứng cứ về hiệu quả của phương pháp này nhìn chung chưa đủ mạnh và còn phụ thuộc nhiều vào loại chỉ định cũng như nhóm đối tượng chuyên biệt. Trong thực hành lâm sàng, khâu CTC cần được cân nhắc trong từng trường hợp nhằm hạn chế tối đa nguy cơ sinh non và các biến chứng liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alfirevic Z (2012). Cervical stitch (cerlage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy review. Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons.
2. Berghella Vincenzo (2015). Cerlage use should be more evidence-based. Obs & Gynecol; 126(2):240-242.
3. Ehsanipoor RM (2015). Physical examination-indicated cerlage: a systematic review and meta-analysis. Obs Gynecol; 126(1):125-135.
4. Errol R (2015). Transabdominal cervical cerlage. Uptodate review, Oct 2015.
5. Rafael TJ (2014). Cervical stitch (cerlage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy review. Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons.
6. Royal college of Obstetricians & Gynaecologists (2011). Cervical Cerlage. Green-top Guideline; No.60.
7. Saccone G (2015). Cerlage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. Acta Obstet Gynecol Scand; 94(4).
8. Sarah G (2012). Prophylactic laparoscopic abdominal cerlage: Tips for success. Contemporary Obs / Gyn.



CẬP NHẬT VỀ PHƯƠNG PHÁP ĐO CỔ TỬ CUNG TRONG DỰ ĐOÁN SINH NON

BS. CKI. Phan Thị Ngọc Minh

Bệnh viện Mỹ Đức

Có nhiều phương pháp giúp dự đoán nguy cơ sinh non trong thai kỳ như: dựa vào tiền căn sinh non, đo chiều dài cổ tử cung (CTC), fetal fibronectin trong dịch âm đạo... Từ lâu, việc siêu âm khảo sát CTC trong thai kỳ đã được chứng minh là phương pháp tốt nhất dự đoán khả năng sinh non.

PHƯƠNG PHÁP SIÊU ÂM

Trước đây, khảo sát CTC có thể thực hiện qua siêu âm ngả bụng với bàng quang đầy hay siêu âm qua ngả hội âm. Tuy nhiên, việc siêu âm qua ngả bụng có nhiều điểm bất lợi như: bàng quang quá căng sẽ làm kéo dài CTC, áp lực do bàng quang căng đầy sẽ khó cho việc phát hiện hình ảnh lỗ trong CTC hở hình phễu hay che dấu lỗ ngoài CTC, làm khó xác định chiều dài thực sự của CTC. Hiện nay, siêu âm ngả âm đạo là phương pháp đáng tin cậy nhất để khảo sát CTC.

CÁC BƯỚC KHẢO SÁT CỔ TỬ CUNG QUA NGẢ ÂM ĐẠO

1. Bàng quang phải trống trước khi đo khảo sát CTC.
2. Bệnh nhân nằm ở tư thế sản phụ khoa.
3. Đưa nhẹ nhàng đầu dò vào âm đạo đến cùng đồ trước cho đến khi thấy được CTC, tránh ấn quá mạnh đầu dò lên CTC vì áp lực ấn mạnh lên CTC sẽ làm kéo dài thêm chiều dài CTC.
4. Mặt cắt dọc theo chiều dài CTC thấy được lớp niêm mạc biểu mô ống CTC, từ đó giúp xác định đúng lỗ ngoài CTC và lỗ trong CTC, tránh nhầm lẫn với đoạn dưới thân tử cung.
5. Phóng lớn màn hình sao cho CTC chiếm 50-70% màn hình.
6. Sau đó, rút nhẹ từ từ đầu dò ra cho đến khi vẫn còn nhìn thấy rõ kênh CTC lỗ ngoài, lỗ trong. Điều này

tránh việc làm CTC dài thêm do tạo một áp lực đè vào CTC.

7. Một đường thẳng nối từ lỗ ngoài CTC đến lỗ trong CTC. Bất kể kênh CTC thẳng hay cong thì cách đo là một đường thẳng.
8. Thời gian mỗi lần đo CTC nên trong vòng 2-3 phút. Đo 3 lần và lấy kết quả của lần đo ngắn nhất.
9. Trong trường hợp lỗ trong CTC hở tạo phễu, chiều dài kênh CTC sẽ được đo từ lỗ ngoài CTC đến đỉnh tam giác của hình phễu, không tính chiều dài của đoạn hở hình phễu (Hình 1).

Ngoài việc đo chiều dài CTC, việc ghi nhận tình trạng hở lỗ trong CTC cũng rất quan trọng. Ghi nhận đường kính và hình dạng lỗ hở của CTC trong (internal os) cũng giúp dự đoán khả năng sinh non.

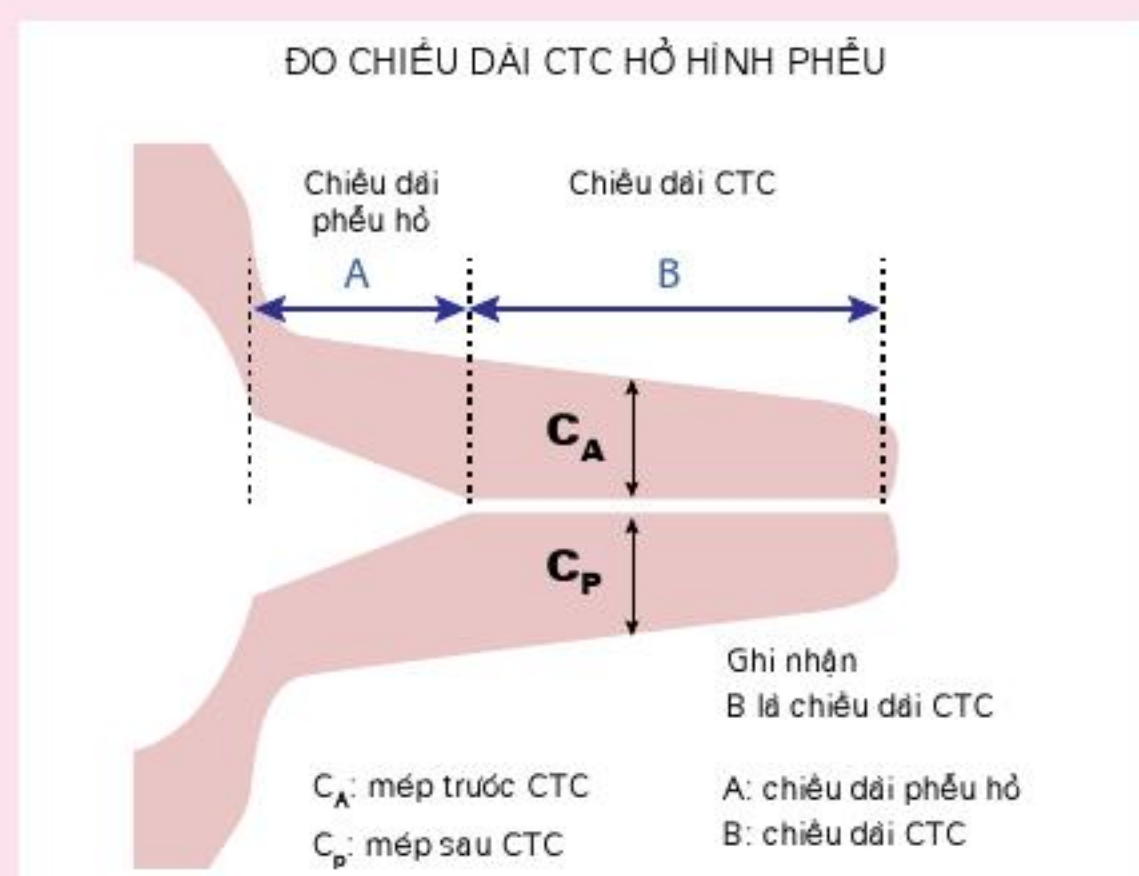
Theo một phân tích tổng quan gộp của Honest và cộng sự (2003) ghi nhận: tùy theo từng tuổi thai mà đường kính lỗ hở hình phễu ở lỗ trong CTC giúp dự đoán nguy cơ sinh non trước 34 tuần:

- Thai < 20 tuần: chỉ cần ghi nhận có sự hiện diện của lỗ hở hình phễu thì nguy cơ sinh non trước 34 tuần, likelihood ratio (LR) = 26.
- Thai 20-24 tuần: đường kính lỗ hở > 5mm hay chiều dài hình phễu chiếm < 25%, 25-50%, > 50% thì nguy cơ sinh non trước 34 tuần, với LR = 3-93.
- Thai > 24 tuần: đường kính lỗ hở > 5mm hay lỗ hở > 10mm, có sự hiện diện của hình phễu thì nguy cơ sinh non trước 34 tuần, với LR = 2-5.

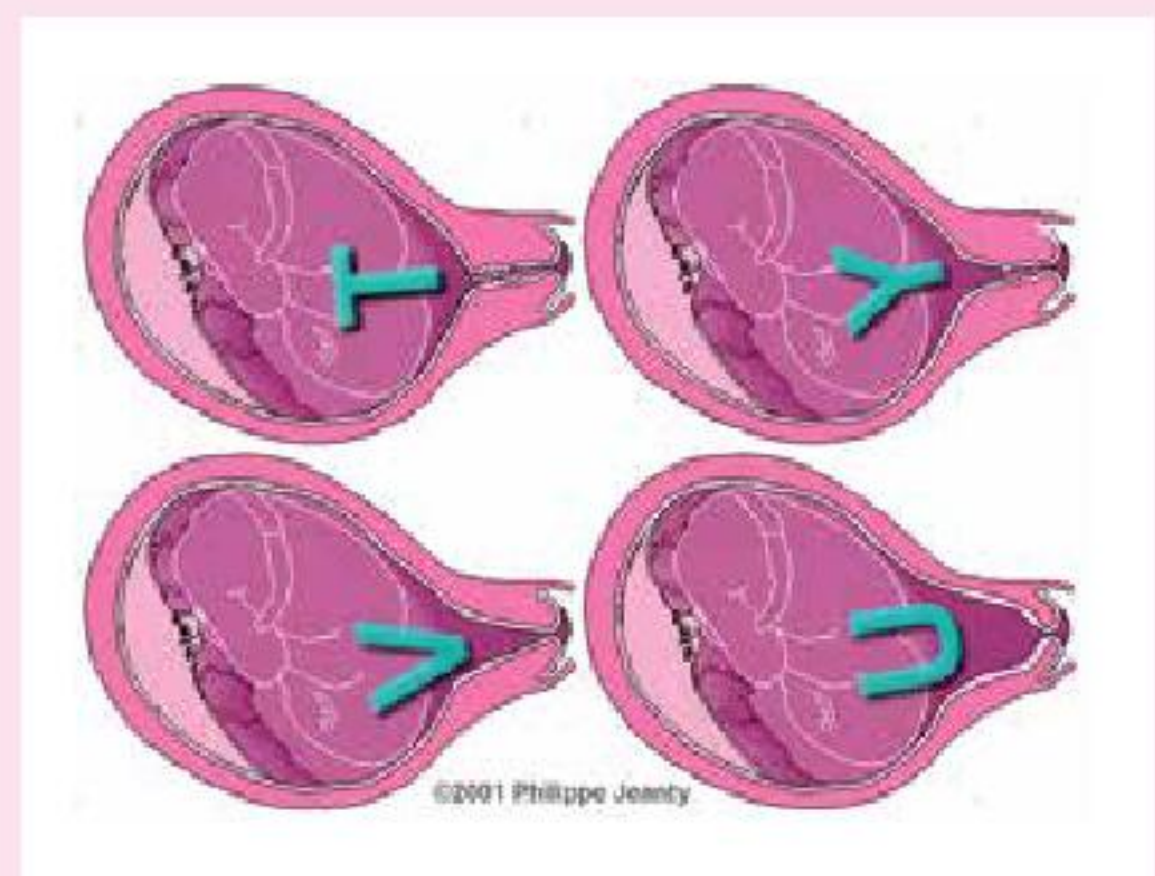
Các dạng hở của CTC theo thứ tự mức độ nguy hiểm tăng dần: hở chữ T, hở chữ Y, hở chữ V và hở chữ U (Hình 2).

NHỮNG TRƯỜNG HỢP LÀM SAI LỆCH KẾT QUẢ ĐO CỔ TỬ CUNG

- Tử cung có cơn gò: cơn gò tử cung sẽ làm CTC kéo dài ra một cách giả tạo.
- Bàng quang chứa nhiều nước tiểu: bàng quang chứa



Hình 1. Đo chiều dài CTC trường hợp CTC hở tạo phễu



Hình 2. Các dạng hở hình phễu của lỗ trong CTC



Hình 3. CTC hở chữ T trên siêu âm: lỗ trong CTC hở chữ T



Hình 4. CTC hở chữ Y trên siêu âm: lỗ trong CTC hở chữ Y



Hình 5. CTC hở chữ V trên siêu âm: lỗ trong CTC hở chữ V



Hình 6. CTC hở chữ U trên siêu âm: lỗ trong CTC hở chữ U

Bảng 1. Thời điểm và tần suất khảo sát CTC trong thai kỳ

Tiền căn thai kì lần trước	Thời điểm bắt đầu khảo sát	Tần suất khảo sát
Tiền căn sinh non 14-27 tuần	- Bắt đầu từ 14 tuần - Kết thúc lúc 24 tuần	- Khảo sát mỗi 2 tuần/lần nếu chiều dài CTC $\geq 30\text{mm}$ - Khảo sát mỗi 1 tuần/lần nếu CTC $< 30\text{mm}$ - Nếu CTC $< 25\text{mm}$ trước tuần thứ 24 $\rightarrow$ xem xét khâu CTC
Tiền căn sinh non 28-36 tuần	- Bắt đầu từ 16 tuần - Kết thúc lúc 24 tuần	- Khảo sát mỗi 2 tuần/lần nếu chiều dài CTC $\geq 30\text{mm}$ - Khảo sát mỗi 1 tuần/lần nếu CTC $< 30\text{mm}$ - Nếu CTC $< 25\text{mm}$ trước tuần thứ 24 $\rightarrow$ xem xét khâu CTC
Không có tiền căn sinh non	Thực hiện khảo sát CTC 1 lần trong khoảng thời gian 18-24 tuần	- Một lần - Nếu CTC $\leq 20\text{mm}$ trước tuần thứ 25 $\rightarrow$ sử dụng progesterone đặt âm đạo

nhiều nước tiểu sẽ làm kéo dài CTC.

- **Lực đầu dò ấn mạnh vào CTC:** khi ấn quá mạnh đầu dò vào mép trước hay mép sau CTC, chiều dài CTC sẽ bị đè mạnh và dài ra một cách giả tạo.
- **Siêu âm CTC quá sớm trước 14 tuần:** nếu khảo sát CTC trước 14 tuần thì lúc này, CTC chưa thể được tách biệt ra với đoạn dưới tử cung một cách rõ ràng.

THỜI ĐIỂM ĐO CỔ TỬ CUNG

Theo tổng hợp của tác giả Berghella trên Uptodate (2015), thời điểm khảo sát CTC cũng như tần suất khảo sát CTC trong thai kỳ tùy thuộc vào tiền căn sản khoa trước đây. Ở những trường hợp thai kỳ nguy cơ sinh non cao như tiền căn sảy thai ≥ 2 lần ở 3 tháng giữa hay khoét chóp rộng CTC thì CTC bắt đầu ngắn đi rất sớm từ thời điểm 10-13 tuần của thai kỳ, những trường hợp

này có nguy cơ cao bị sảy thai ở 3 tháng giữa. Vì vậy, có thể xem xét đo CTC trước thời điểm 14 tuần trong những trường hợp này (Bảng 1).

Mặc dù có nhiều hướng dẫn và các khuyến cáo từ các hiệp hội sản phụ khoa siêu âm đo chiều dài CTC trong tam cá nguyệt II của thai kỳ, giúp xác định nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non cao và tiên đoán nguy cơ sinh non trước 37 tuần, trước 34 tuần, trước 32 tuần hay 28 tuần nhưng hiện tại, vẫn chưa có một đồng thuận thống nhất giữa các hiệp hội sản phụ khoa về phác đồ trong khảo sát CTC như: thời điểm bắt đầu khảo sát trong tam cá nguyệt II của thai kỳ, tần suất khảo sát, điểm cut-off chiều dài CTC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berghella (2015). Second trimester evaluation of cervical length for prediction of spontaneous preterm birth. UpToDate. Available on: <http://www.uptodate.com/contents/second-trimester-evaluation-of-cervical-length-for-prediction-of-spontaneous-preterm-birth>.
2. Fetal Medicine Foundation. Cervical assessment. Available on: <https://www.fetalmedicine.org/cervical-assessment>.
3. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J and Khan KS (2003). Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 22:305-322.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011). Cervical cerlage. Green-top Guideline; No.60, May 2011.
5. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2011). Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. SOGC Clinical Practice Guideline, No.257, May 2011.



Hình 7. Tử cung khi có con gò

Chú thích: chữ C màu đỏ: con gò tử cung. Mũi tên 2 đầu xanh lá: chiều dài CTC thật sự. Đường thẳng màu đỏ: chiều dài CTC bị kéo dài giả tạo do con gò tử cung



CẬP NHẬT KIẾN THỨC VỀ MAGNESIUM SULFATE TRONG ĐIỀU TRỊ DẠ SINH NON

BS. Trần Thế Hùng

Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

GIỚI THIỆU

Sinh non là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho sơ sinh. Sinh non còn ảnh hưởng đến sự phát triển về sau của trẻ. Y học ngày càng phát triển đã đưa ra nhiều biện pháp để ngăn cản việc chuyển dạ sinh non sớm. Nhờ vậy mà tỉ lệ này đã giảm xuống nhiều, nhưng những vấn đề liên quan đến hậu sinh non vẫn còn là công việc nan giải của các bác sĩ nhi khoa và sản khoa. Có nhiều cách can thiệp dự phòng và điều trị dọa sinh non. Magnesium sulfate ($MgSO_4$) là thuốc có lợi ích nhiều mặt trong việc điều trị dọa sinh non. Nó ngăn chặn được cơn co tử cung, chặn đứng cuộc chuyển dạ, mặt khác có tác dụng bảo vệ tế bào não của bé sơ sinh sau sinh. Điều này được coi như là một giải pháp mới để điều trị dọa

sinh non cho hiện tại và tương lai.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Trong chuyển dạ sinh non ion magie có tác dụng cạnh tranh với ion canxi trên cơ tử cung, do đó làm ức chế cơn co tử cung ngăn chặn quá trình chuyển dạ sinh non của những phụ nữ mang thai.

Một lợi ích khác của $MgSO_4$ là có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của những trẻ sinh non, giúp chúng thoát khỏi bệnh bại não sau sinh non. Có rất nhiều cơ chế được đưa ra ở đây:

- Giảm cytokine viêm hoặc các gốc tự do sản xuất trong quá trình thiếu oxy cục bộ.

- Ngừa tổn thương thần kinh qua kênh hoạt hóa calcium.
- Ổn định màng tế bào bằng cách ngăn chặn quá trình khử cực màng tế bào.
- Úc chế thụ thể glutamate liên quan với sự tổn thương các tế bào não chưa trưởng thành.
- Ổn định sự biến động huyết áp ở trẻ sơ sinh và gia tăng lưu lượng máu tới não.

Nghiên cứu trên động vật còn phát hiện $MgSO_4$ có thể có vai trò chống sự chết tế bào theo chương trình, do đó ngăn ngừa sự mất tế bào não.

Trên thực tế, hầu như các nhà lâm sàng khi sử dụng $MgSO_4$ với mục đích là ngăn ngừa bại não hơn là điều trị con co tử cung. Thực sự với các thuốc giảm co ngày nay, $MgSO_4$ chưa phải là thuốc đầu tay. Nhưng việc sử dụng một loại thuốc mà có hai lợi ích cho một mục tiêu điều trị thì chúng ta cần cân nhắc lại.

CÁC BẰNG CHỨNG Y HỌC

Một nghiên cứu gộp đã công bố năm 2012 về các thuốc giảm co trong điều trị dọa sinh non. Hiệu quả trì hoãn cuộc sinh của $MgSO_4$ (OR = 2,76, 95% CI 1,58-4,94) chỉ kém hơn thuốc ức chế prostaglandin (OR = 5,39, 95% CI 2,14-12,34). Về hiệu quả còn cao hơn cả thuốc chặn kênh canxi. Nhưng vì tác dụng ngoại ý nhiều hơn chặn kênh canxi nên $MgSO_4$ chỉ là lựa chọn sau chặn kênh canxi.

Trong một nghiên cứu được công bố vào năm 2014 trên Cochrane đã kết luận là không có sự khác biệt giữa việc sử dụng $MgSO_4$ so với nhóm không sử dụng và các thuốc giảm co khác. Về kết cục của trẻ sơ sinh cũng không có thay đổi giữa nhóm có sử dụng $MgSO_4$ và không sử dụng.

Một nghiên cứu đăng trên tạp chí sản phụ khoa vào năm 2009, các tác giả cũng đã kết luận $MgSO_4$ không làm giảm tần số cơn co sau 48 giờ, 7 ngày trong sinh non; nó không có liên quan đến việc cải thiện tỉ lệ bệnh tật và tử vong chu sinh. Đã có 3 nghiên cứu chứng minh $MgSO_4$ có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh trẻ sơ sinh, nên được các tác giả khuyến khích sử dụng.

Một nghiên cứu đa trung tâm trên 2.241 phụ nữ có dấu hiệu sinh trước 32 tuần, chia làm 2 nhóm sử dụng $MgSO_4$ và không sử dụng. Kết quả, tỉ lệ bại não ở nhóm có sử dụng là 4,2% so với nhóm không sử dụng là 7,3% (P = 0,004). Trong một nghiên cứu mô tả phân tích, $MgSO_4$ có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh trẻ chu sinh (RR = 0,71, 95% CI 0,55-0,91), nhưng nó không làm giảm tỉ lệ tử vong thai và chu sinh (RR = 0,95, 95% CI 0,80-1,12) (Bảng 1).

Thử nghiệm của Magee trên 1.544 phụ nữ cho thấy giảm tỉ lệ chết và bại não của trẻ 2 tuổi ở nhóm sử dụng $MgSO_4$ so với nhóm placebo (RR = 0,83, 95% CI 0,66-1,03). Nó không làm gia tăng tỉ lệ dị tật hay tử vong cho thai khi sử dụng cho mẹ.

Bảng 1. Những nghiên cứu về hiệu quả của $MgSO_4$ về bại não

Tác giả	Số bệnh nhân	Tuổi thai	Liều	Thời gian duy trì	Chết và bại não	Chết	Bại não
Crowther	1.255	< 30 tuần, có thể sinh trong 24 giờ	Bolus 4g Duy trì 1 g/giờ	24 giờ	RR = 0,83, 95% CI 0,66-1,03	RR = 0,83, 95% CI 0,64-1,09	RR = 0,83, 95% CI 0,54-1,27
Marret	688	< 33 tuần	Bolus 4g	Không	RR = 0,80, 95% CI 0,58-1,10	RR = 0,85, 95% CI 0,55-1,32	RR = 0,70, 95% CI 0,41-1,19
Rouse	2.241	24-31 tuần, có nguy cơ sinh non cao	Bolus 6g Duy trì 2 g/giờ	12 giờ, lặp lại khi chưa sinh	RR = 0,97, 95% CI 0,77-1,23	RR = 1,12, 95% CI 0,85-1,47	RR = 0,55, 95% CI 0,32-0,95

Một nghiên cứu trên tạp chí nhi khoa vào năm 2015 đã nói lên hiệu quả của $MgSO_4$ trong việc bảo vệ não trẻ sơ sinh dưới 32 tuần, nhưng chỉ giải thích một phần lợi ích của $MgSO_4$ lúc trẻ 2 tuổi.

Cơ quan FDA đã điều chỉnh $MgSO_4$ từ nhóm A xuống nhóm D vì một số tác dụng phụ của thuốc, nhưng vẫn sử dụng Mg cho ba mục tiêu sau: phòng ngừa tiền sản giật - sản giật, bảo vệ tế bào thần kinh trẻ sinh non < 32 tuần, kéo dài thai kì trong những trường hợp dọa sinh non từ 24 tuần đến 34 tuần.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tiêm mạch $MgSO_4$ làm đỏ bồng mắt ở sản phụ, hiếm khi rối loạn thần kinh cơ dẫn đến nhược cơ. Conde Agudelo đã báo cáo rằng không có bằng chứng về tử vong mẹ, ngừng tim, phù phổi, tăng áp phổi, băng huyết sau sinh hay tăng tỉ lệ mổ lấy thai. Tuy nhiên, có 50% trường hợp có tăng huyết áp, tăng nhịp tim và số trường hợp cần điều trị là 30 trường hợp. Có khoảng 70% các trường hợp đỏ bồng mắt, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, phản ứng chỗ tiêm và số trường hợp cần điều trị là 2. Không có sự khác biệt về tác dụng không mong muốn của $MgSO_4$ trong điều trị tiền sản giật.

VẤN ĐỀ ĐIỀU TRỊ

Có rất nhiều phác đồ khác nhau, nhưng nhìn chung, hiệu quả cũng gần tương đương. Tuổi thai nào mới sử dụng cũng là một vấn đề. Có rất nhiều mốc tuổi thai được các nhà nghiên cứu đưa ra. Khó có sự thống nhất chọn lựa tuổi thai, điều này cần phải có sự thống nhất giữa các chuyên gia, các hiệp hội, các quốc gia với nhau. Ngày nay, $MgSO_4$ được sử dụng với mục đích bảo vệ tế bào não chống bại não hơn là điều trị dọa sinh non. Theo hướng dẫn của Hiệp hội Sản Phụ khoa Tây Úc:

Trước khi điều trị, cần làm rõ một số vấn đề

- Xét nghiệm fFN (-), nếu không thay đổi ở cổ tử cung

và vỡ ối thì không sử dụng $MgSO_4$ và chỉ nên theo dõi điều trị dọa sinh non. Nếu fFN (-), khả năng không sinh sau 7 ngày là 97-98%.

- Xác định tuổi thai bằng siêu âm hay bằng các giấy tờ khám thai trước đó. Nếu không có thì lấy kết quả siêu âm gần nhất.
- Nếu thai < 30 tuần, chuyển dạ sinh non được xác định là có sự giãn nở cổ tử cung, cơn co tử cung và không đáp ứng với các thuốc giảm co hoặc có sự xóa mờ cổ tử cung.
- Thảo luận với các chuyên gia tư vấn sinh sản.
- Chuyển bệnh nhân đến nơi có điều kiện chăm sóc sơ sinh - sinh non và sử dụng $MgSO_4$ trước sinh 4 giờ.

Cách sử dụng

- Không bolus $MgSO_4$ khi đã sử dụng nifedipine.
- Tiêm mạch chậm 4g $MgSO_4$ trong 20 phút, tương đương 150 mL/giờ cho 20 phút.
- Duy trì 1g $MgSO_4$ mỗi giờ sau khi bolus phải được 2 nhân viên y tế xác định. Tương đương 12,5 mL/giờ.
- Tiếp tục 1g $MgSO_4$ mỗi 4 giờ sau khi ngưng truyền $MgSO_4$, nếu cuộc sinh xảy ra trước 4 giờ sau truyền $MgSO_4$ thì ngưng tiêm.
- Các vấn đề cần lưu ý:
 - Phản xạ gân gối phải có.
 - Nhịp thở > 12 lần/phút.
 - Đúng trình tự, thuốc, liều và tốc độ truyền.
 - Phải có canxi gluconate 1g / 10mL và phải đo ECG khi sử dụng canxi gluconate.
- Theo dõi tim thai bằng monitoring.

Theo dõi và xử lý các tác dụng không mong muốn

- Phản xạ gân gối 15 phút/lần trong 2 giờ đầu, sau đó mỗi giờ nếu mất phản xạ: ngưng truyền dịch, thông báo cho bác sĩ, xét nghiệm Mg trong máu.
- Hô hấp:
 - Mỗi 15 phút trong 2 giờ đầu, sau đó mỗi giờ, nếu nhịp thở < 12 lần/phút: ngưng truyền dịch, thông báo cho bác sĩ, đặt bệnh nhân ở tư thế dễ thở, duy

trì oxy qua sonde mũi 6-8 L/phút, tiêm canxi gluconate 1g / 10mL, xét nghiệm Mg trong máu.

- Theo dõi SpO₂ trong máu mỗi giờ, nếu giảm thì ngưng truyền dịch, gọi người giúp đỡ, hỗ trợ hô hấp cho đến khi nào bệnh nhân được đặt nội khí quản.
- Theo dõi nước tiểu mỗi giờ, nếu thấy < 25 mL/giờ thì thông báo cho bác sĩ.
- Đo huyết áp mỗi 15 phút trong 2 giờ đầu, sau đó mỗi giờ.
- Đánh giá việc truyền MgSO₄, phát hiện sớm các tác dụng phụ.

KẾT LUẬN

Điều trị dọa sinh non là điều cần thiết để bảo vệ một đứa bé khỏe mạnh ra đời. Điều trị sớm có thể kéo dài tuổi thai và hạn chế các vấn đề về hô hấp của trẻ. Ngày nay, người ta còn chú ý đến vấn đề bảo vệ não của trẻ sau sinh và vai trò của MgSO₄ đang được đề cao. Nó thực sự đem lại hiệu quả cao trong việc dự phòng bại não ở trẻ sinh non. Ở nước ta, MgSO₄ chưa được sử dụng nhiều, do đó cần đẩy mạnh nghiên cứu và đưa vào ứng dụng trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACOG (2013). Magnesium sulphate use in obstetrics.
2. ACOG (2015). Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection.
3. Clinical guidelines obstetric and midwifery (2015). Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus post birth.
4. Crowther, Brown (2014). Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour, Cochrane Database Syst Rev.15,8:CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
5. David (2012). Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ; 345: e6226. doi: 10.1136/bmj.e6226.
6. Hirtz, Weiner (2015). Antenatal magnesium and cerebral palsy in preterm infants. J Pediatr;167(4):834-839.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.067.
7. Magee, Sawchuck (2011). SOGC clinical practice guideline magnesium sulphate for fetal neuroprotection. J Obstet Gynaecol Can; 33(5):516-529.
8. Mercer, Merlino (2009). Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. Obstet Gynecol; 114(3):650-668. doi: 10.1097.
9. RCOG (2011). Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth. Scientific impact paper; No.29.
10. Walker Susan (2010). Magnesium sulphate in women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Francog; Vol.12, No.2.

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN & VÔ SINH TP.HỒ CHÍ MINH

SINH NON VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN

Ban Biên soạn

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

ThS. Hồ Mạnh Trường

Ban Thư ký

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. Nguyễn Khánh Linh

Âu Thụy Kiều Chinh

Vũ Thị Hà

Phạm Thị Thu Hiền

Văn phòng HOSREM

Lầu 7, Số 90 Trần Đình Xu, P. Cô Giang, Q.1, TPHCM

ĐT: (08) 3507 9308 - (08) 3920 9559

ĐD: 0933 456 650 | Fax: (08) 3920 8788

hosrem@hosrem.vn

www.hosrem.org.vn

“Y học sinh sản” là tài liệu 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 tài liệu.

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

HOSREM® 2015



VIÊM ÂM ĐẠO DO VI KHUẨN TRONG THAI KÌ VÀ NGUY CƠ SINH NON

BS. Nguyễn Thị Thủy

Bệnh viện đa khoa Tây Ninh

HỆ VI KHUẨN TRONG ÂM ĐẠO

Hệ vi khuẩn trong âm đạo phụ nữ chịu ảnh hưởng rất lớn của hormone. Khi mới sinh, âm đạo đã có các vi khuẩn *Lactobacilli* và các khuẩn này nổi trội trong khoảng 6 tuần. Khi sự sản xuất estrogen bắt đầu vào tuổi dậy thì, số vi khuẩn thường trú trong âm đạo tăng lên rất nhiều, ngoài *Lactobacilli* chiếm ưu thế (95%) còn có nhóm *Staphylococci*, *Streptococci*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Enterobacteriaceae* và rất nhiều các vi khuẩn kỵ khí. Các vi khuẩn sống trong môi trường âm đạo theo một tỉ lệ cân bằng và chúng thường không gây bệnh. Tuy nhiên, nếu vì một lí do nào đó, hệ khuẩn này mất đi sự cân bằng điển hình như sự giảm đáng kể của *Lactobacilli* hoặc sự tăng vượt trội các vi khuẩn kỵ khí, sẽ gây nên tình trạng viêm âm đạo do vi khuẩn gọi tắt là BV (*Bacterial vaginosis*). BV là một tình trạng phổ biến đặc trưng bởi rối loạn đa vi trùng. BV chiếm tỉ lệ 4-64% trong dân số, ảnh hưởng đến hàng

triệu phụ nữ trên thế giới, phụ thuộc vào chủng tộc, nơi ở và nhiều yếu tố khác. Có 12-25% phụ nữ bị BV mà không có triệu chứng, đây cũng là tỉ lệ ở phụ nữ mang thai. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được hệ khuẩn trong âm đạo ảnh hưởng đến kết cục trong thai kì, đặc biệt là sinh non. Trong đó, BV đặc biệt cần được chú ý ở những phụ nữ mang thai vì nó được chứng minh liên quan đến nguy cơ sinh non ở những thai phụ này.

NHỮNG CƠ SỞ KHOA HỌC

Một phân tích gộp vào năm 2003 đưa ra kết luận rằng BV làm tăng nguy cơ sinh non lên gấp 2 lần, đồng thời cho thấy BV cũng làm tăng đáng kể nguy cơ sảy thai tự nhiên và nhiễm trùng ở mẹ.

Donders GG (2009) khi thực hiện nghiên cứu về sự bất thường của hệ vi khuẩn âm đạo (abnormal vaginal flora –AVF) trong tam cá nguyệt đầu tiên với giá trị tiên đoán sinh non. Tác giả kết luận ở những phụ nữ không AVF

trong tam cá nguyệt đầu tiên có nguy cơ sinh trước 35 tuần thấp hơn 75% so với những phụ nữ có AVF (OR = 0,26; 95% CI 0,12-0,56). Đồng thời, tác giả cũng kết luận BV làm tăng nguy cơ sinh non và sẩy thai ở mọi tuổi thai.

Tác giả Deborah B Nelson đã thực hiện một nghiên cứu về mối liên quan giữa BV với sinh non ở những phụ nữ sống ở thành thị, kết luận rằng ở những phụ nữ có các triệu chứng sinh non thì *Gardnerella* ở mức độ cao, *Lactobacilli* ở mức độ thấp. Nghiên cứu còn cho thấy rằng sự hiện diện của *Lactobacillus crispatus* có thể bảo vệ khỏi nguy cơ sinh non. Mới đây, tác giả này nghiên cứu tìm mối liên quan BV ở 2 nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non tự phát và nhóm có tiền sử sinh non. Trong số phụ nữ có tiền sử sinh non, phụ nữ có *Leptotrichia / Sneathia*, *BVAB1*, *Megasphaera phylotype 1* và *Mobiluncus spp* cao trước 16 tuần hoặc 20-24 tuần tuổi thai, có nhiều khả năng tăng nguy cơ sinh non tự phát.

CHẨN ĐOÁN BACTERIAL VAGINOSIS TRONG KHI MANG THAI

Trên 50% BV trong thai kỳ không có triệu chứng rõ rệt, một số thai phụ cảm thấy bất thường ở dịch tiết âm đạo, việc chẩn đoán BV ở phụ nữ mang thai và không mang thai là hoàn toàn giống nhau.

- Về lâm sàng: huyết trắng nhiều, màu trắng xám, rất hôi, nhất là sau giao hợp.
- Về cận lâm sàng:
 - pH: > 4,5.
 - Whiff test (+): nhỏ KOH 10% sẽ có mùi hôi như cá ươn.
 - Phết âm đạo: nhiều "clue cell", nhuộm gram có nhiều *Coccobacille* nhỏ (clue cell có > 20% trong quang trường).

Bảng 1. Thang điểm Nugent

Hệ thống chấm điểm (0-10) cho phết kính nhuộm gram âm đạo			
Điểm	Hình thái <i>Lactobacillus</i>	Hình thái <i>Gardnerella</i> và <i>Bacteroides</i>	Trực khuẩn gram biến đổi, gấp khúc
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ hoặc 2+
2	2+	2+	3+
3	1+	3+	hoặc 4+
4	0	4+	

- Nhuộm gram: được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới và được xem là phương pháp chẩn đoán vi sinh cho BV, thang điểm Nugent được dùng để đánh giá kết quả của xét nghiệm. Khi điểm bằng hoặc cao hơn 7: được chẩn đoán BV; nếu 4-6 điểm: được xem là giai đoạn trung gian và từ 3 điểm trở xuống là bình thường.

TẦM SOÁT NHƯ THẾ NÀO TRONG THAI KÌ?

Những phụ nữ mang thai nên được tầm soát BV. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều ý kiến xoay quanh vấn đề này. Một số chuyên gia cho rằng ở những thai phụ không có nguy cơ sinh non và không có các triệu chứng của BV thì không cần làm tầm soát BV, chỉ cần tầm soát BV cho những thai phụ có tiền căn sinh non hoặc có triệu chứng của BV. Trong một khuyến cáo năm 2008, The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) kết luận rằng "những phụ nữ có nguy cơ sinh non cao nhưng không có triệu chứng của BV thì dựa vào những bằng chứng hiện tại cân bằng giữa lợi ích và tác hại của việc sàng lọc BV". Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) cũng khuyến cáo rằng nên tầm soát BV ở những thai phụ có nguy cơ sinh non cao bắt đầu 12-16 tuần, nếu như thai phụ có tiền sử sinh non hoặc cân nặng < 50kg trước khi mang thai hoặc cả hai thì được xem như nguy cơ cao. Hiện tại, vẫn chưa có đồng thuận nào cho việc tầm soát BV ở những thai phụ có nguy cơ thấp.

VẤN ĐỀ ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG SINH

Vấn đề sử dụng kháng sinh luôn là điểm quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn trong lúc mang thai, bởi chưa có nghiên cứu nào đủ lớn để chứng minh một số kháng sinh hoàn toàn không gây hại cho thai, trong khi một số loại khác đã được khẳng định là gây tác động bất lợi đến thai nhi. Khi đã được chẩn đoán BV trong thai kỳ thì thai phụ cần được điều trị với kháng sinh tương ứng, bởi dù muốn hay không, rất nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng BV ảnh hưởng đến kết cục bất lợi của thai kỳ.

Một số bác sĩ khuyến rằng tất cả phụ nữ mang thai bị BV nên được điều trị kháng sinh bằng đường uống, không nên dùng bằng đường âm đạo.

Theo khuyến cáo điều trị các bệnh lây qua đường tình dục của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC) vào năm 2015, nhiều nghiên cứu được tổng hợp cho thấy rằng thuốc kháng sinh đường uống như metronidazole và clindamycin là phương pháp điều trị hiệu quả, hạn chế những nguy cơ cho thai. Mặc dù metronidazole qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ, nhưng không có bằng chứng gây quái thai hoặc các tác dụng gây đột biến ở trẻ sơ sinh đã được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu cắt ngang, một số khuyến rằng nên ngưng cho bú mẹ 12-24 giờ sau khi điều trị bằng metronidazole liều 2g. Dữ liệu từ Golightly P (2012) cho thấy rằng liệu pháp metronidazole có rủi ro thấp trong thai kỳ.

Trong các thử nghiệm điều trị bằng đường uống, tỉ lệ chung khỏi bệnh được báo cáo lớn hơn 70%. McGregor công bố tỉ lệ chữa khỏi 92,5% sau 2-4 tuần điều trị, nếu dùng clindamycin đường uống. Ugwumadu và cộng sự thấy rằng sử dụng đường uống clindamycin 300mg 2 lần/ngày trong 5 ngày, tỉ lệ khỏi là 90%; điều trị metronidazole (Flagyl) 250mg, uống 3 lần/ngày trong 7 ngày. Có rất ít nghiên cứu so sánh giữa metronidazole đường uống và đặt âm đạo. Trong một nghiên cứu của Yudin và cộng sự, phụ nữ mang thai có BV được chọn ngẫu nhiên hoặc uống metronidazole 500mg 2 lần/ngày trong 7 ngày hoặc gel metronidazole âm đạo trong 5 ngày. Kết quả cho thấy rằng 4 tuần sau khi điều trị, tỉ lệ chữa khỏi lớn hơn 70%, tương đương giữa đường uống và đường âm đạo. Mặc dù vậy, có nhiều khuyến cáo cho rằng điều trị tại chỗ không làm giảm tỉ lệ biến chứng nghiêm trọng như sinh non, do đó, không nên được sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trước đây, sử dụng gel clindamycin âm đạo đã được chứng minh có tăng nhẹ nguy cơ sinh non, vì vậy không được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ. Tuy nhiên, dữ liệu mới vào năm 2011 do Lamont RF cùng cộng sự của ông đã kết luận rằng phương pháp này là an toàn cho thai kỳ.

Tinidazole không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Nhìn chung, vẫn chưa có một đồng thuận rõ ràng trong việc sàng lọc và điều trị BV trong thai kỳ nhằm tránh những kết cục bất lợi như sinh non. Một số khuyến cáo về BV với thai kỳ được Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (SOGC) tổng hợp như sau:

1. Ở những phụ nữ mang thai có triệu chứng BV, việc xét nghiệm và điều trị được khuyến cáo. Tiêu chuẩn chẩn đoán giống nhau ở phụ nữ mang thai và không mang thai (IA).
2. Việc điều trị kháng sinh đường uống hoặc đường âm đạo là được chấp nhận để điều trị cho những thai phụ nguy cơ thấp mà có triệu chứng BV (IA).
3. Với phụ nữ không có triệu chứng BV và những phụ nữ đã được xác định không có nguy cơ sinh non, không nên tầm soát thường qui hay điều trị BV (IB).
4. Phụ nữ có nguy cơ sinh non có thể có lợi từ việc tầm soát thường qui BV và dĩ nhiên kể cả việc được điều trị BV (IB).
5. Nếu việc điều trị để đảm bảo phòng ngừa các kết cục xấu cho thai kỳ, nên bắt đầu với metronidazole 500mg, uống 2 lần/ngày trong 7 ngày hoặc clindamycin 300mg, uống 2 lần/ngày trong 7 ngày. Bôi (âm đạo) không được khuyến cáo cho chỉ định này (IB).
6. Xét nghiệm nên được lặp lại một tháng sau điều trị để đảm bảo cho kết quả điều trị (IIIL).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E et al. (2013). Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev; 1:CD000262.
2. Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.
3. Golightly P, Kearney L (2012). Metronidazole - is it safe to use with breastfeeding? United Kingdom National Health Service, UKMI.
4. Koss CA, Baras DC, Lane SD et al. (2012). Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. Antimicrob Agents Chemother; 56:4800-4805.
5. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD et al. (2011). Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol; 205:177-190.
6. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin, Haggerty C, Mastrogianis DS, Liu C, Fredricks DN (2014). Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. Paediatr Perinat Epidemiol; 28(2):88-96.
7. Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy (2008). SOGC clinical practice guideline; No.211, August 2008.
8. The U.S Preventive Services Task Force (2008). Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med; 148:214-219.
9. Ugwumadu A, Reid F, Hay P, Manyonda I (2004). Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. Obstet Gynecol; 104(1):114-119.
10. Yudin MH, Meyn L, Hillier SL (2003). Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. Obstet Gynecol; 102:527-534.

Cải thiện chất lượng tế bào trứng và sức khỏe sinh sản nữ giới

- Công thức độc quyền được nghiên cứu và phát triển bởi tập đoàn dược phẩm Sigma-tau, Italy nhằm hỗ trợ chất lượng trứng và các quá trình sinh lý liên quan đến khả năng sinh sản của phụ nữ



Made in Italy

Hộp 30 gói, 6g/gói

Thành phần	Hàm lượng
L-arginin	500 mg
L-carnitin	500 mg
Acetyl-L-carnitin	250 mg
Vitamin C	90 mg
N-acetyl cystein	50 mg
Vitamin E	30 mg
Sắt	7 mg
Vitamin B5	6 mg
Kẽm	5 mg
Beta Caroten	4,8 mg
Vitamin B6	2 mg
Đồng	0,5 mg
Axit Folic	200 mcg
Selen	27,5 mcg
Vitamin D3	5 mcg
Vitamin B12	2,5 mcg



Liều dùng: ngày dùng 1 gói. Hòa tan bột chứa trong một gói vào 200ml nước lọc.



Tiếp thị và phân phối:
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM KHANG DUY
 312 Trường Chinh, P.13, Q.Tân Bình, HCM
 Tel: (08) 38100 900 – Hotline: 1800 1766
 Website: www.khangduy.com

Nhập khẩu và đại diện hợp pháp tại VN: ASSOPHARMA®
www.assopharma.com

Chú ý: Sản phẩm này không phải là thuốc và không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh.

Số ĐKSP: 22566/2014/ATTP-XNCB Số GPQC: 1203/2015/XNQC-ATTP



TÌM HIỂU VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA KHOẾT CHÓP CỔ TỬ CUNG VÀ SINH NON (Phần 1)

BS. CKI. Bùi Quang Trung

Bệnh viện Mỹ Đức

Ung thư cổ tử cung (CTC) là nguyên nhân gây ra hàng trăm nghìn lượt tử vong mỗi năm và vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ trên toàn thế giới (WHO, 2014a).

Hiện tại, trên thế giới đã có rất nhiều tiến bộ trong công tác dự phòng, phát hiện sớm cũng như điều trị ung thư CTC (WHO, 2014a). Trong đó, ở nước ta cũng như nhiều nơi trên thế giới, dự phòng thứ cấp luôn là một bước quan trọng bao gồm phát hiện và điều trị các tổn thương tiền ung thư (Bộ Y tế, 2011; WHO, 2014a). Sau khi được phát hiện, các tổn thương tiền ung thư CTC có thể được chọn lựa điều trị theo hướng: theo dõi, phá hủy hoặc cắt bỏ. Điều trị cắt bỏ vùng tổn thương (bảo tồn, không cắt tử cung) được sử dụng hiệu quả trong lâm sàng hiện nay bao gồm: các kỹ thuật khoét chóp

bằng dao (dao mổ, dao điện, dao laser) và khoét chóp bằng vòng cắt đốt điện (loop electrosurgical excision procedure – LEEP). Trong đó, sử dụng dao mổ và LEEP là những phương pháp được sử dụng phổ biến nhất (WHO, 2014a; WHO, 2014b).

Hiệu quả của các kỹ thuật này đã được khẳng định, tuy nhiên, với đối tượng phụ nữ trong độ tuổi sinh sản còn đang mong con thì những lo ngại về khả năng sinh sản cũng như những kết cục bất lợi trong thai kỳ là vấn đề tạo ra những khó khăn nhất định trong thực hành lâm sàng hiện nay.

Trong khuôn khổ chủ đề “Sinh non và các vấn đề liên quan”, xin được phép thảo luận cùng các đồng nghiệp có quan tâm chủ yếu về mối liên quan giữa khoét chóp

CTC bằng dao mổ và LEEP – là những phương pháp thường được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng và có nguy cơ gây sinh non.

CƠ CHẾ SINH LÝ BỆNH

Các thủ thuật cắt bỏ dù là khoét chóp bằng các loại dao khác nhau hay bằng LEEP đều nhằm mục đích loại bỏ mô CTC bệnh lý, đồng thời sẽ để lại sẹo và làm mất đi sự toàn vẹn của CTC, đôi khi còn gây chít hẹp CTC (WHO, 2014a).

Trong thành phần cắt bỏ khi khoét chóp CTC, có cả phần biểu mô tuyến và mô đệm. Mô đệm với cấu tạo chủ yếu là hệ thống sợi collagen dày đặc, nên khi lớp này bị phá bỏ sẽ làm giảm đi độ bền, độ dai của CTC, làm cho CTC dễ bị mở ra sớm trong thai kỳ. Phần mô được cắt bỏ càng rộng, càng sâu thì mức độ ảnh hưởng càng lớn (Schlembach và cs., 2009). Đồng thời, CTC phải cần thêm nhiều thời gian hơn để phục hồi (Founta và cs., 2010).

CTC sẽ ngắn đi sau khoét chóp, cùng với việc giảm tiết nhầy CTC – là yếu tố để làm vi trùng xâm nhập vào buồng ối. Có nghiên cứu còn cho thấy sau khi khoét chóp CTC, hệ vi sinh vật trong âm đạo có nhiều thay đổi, trong đó, có sự sụt giảm số lượng các *Lactobacilli* cũng góp phần làm cho hiện tượng nhiễm trùng dễ xảy ra hơn. Đó là những yếu tố nguy cơ của vô ối, sinh non, đồng thời cũng là yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng cho mẹ và thai nhi (Svare và cs., 1992; Masamoto và cs., 2008; Chase, 2011).

CTC bị sẹo cũng làm giảm đi độ dẻo dai. Điều này góp phần làm cho màng ối dễ bị tổn thương khi bị áp lực từ buồng tử cung đè lên phía trên CTC (Chase, 2011).

KHOÉT CHÓP CỔ TỬ CUNG LÀM TĂNG NGUY CƠ SINH NON

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa khoét chóp CTC và việc làm tăng nguy cơ sinh non đã được thực hiện từ rất sớm. Theo thời gian, có rất nhiều nghiên cứu lớn

đã được công bố.

Bài tổng quan hệ thống đầu tiên được công bố vào năm 1993 cho thấy nguy cơ sinh non tăng hơn 3 lần ở nhóm khoét chóp CTC bằng dao mổ so với nhóm không khoét chóp (OR = 3,23, 95% CI 2,29-4,55) (Kristensen và cs., 1993).

Đến năm 2003, sau khi LEEP đã được sử dụng rộng rãi, Crane đã thực hiện một tổng quan hệ thống đánh giá kết cục thai kì sau khi được khoét chóp CTC bằng LEEP và được đăng trên Obstetrics & Gynecology (Crane, 2003). Đây là kết quả tổng hợp của 5 nghiên cứu đã được công bố trước đó. Kết quả cho thấy nguy cơ sinh non dưới 37 tuần cao hơn gần 2 lần (OR = 1,81, 95% CI 1,18-2,76; P = 0,006) và tỉ lệ trẻ sinh ra nhẹ cân (< 2.500g) cũng cao hơn ở nhóm không khoét chóp CTC (OR = 1,60, 95% CI 1,01-2,52; P = 0,04).

Năm 2006, trên Lancet công bố một bài tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Kyrgiou và cộng sự về kết cục thai kì sau khi khoét chóp CTC ở bệnh nhân có tổn thương tân sinh trong biểu mô CTC (CIN). Ngoài 5 nghiên cứu như trong phân tích trên, còn có thêm 3 kết quả nghiên cứu mới được đưa vào phân tích. Kết quả cho thấy cả hai phương pháp khoét chóp bằng dao mổ và bằng LEEP đều làm tăng những kết cục xấu trong thai kì so với nhóm không điều trị, trong đó có sinh non. Cụ thể, khoét chóp bằng dao mổ tăng nguy cơ sinh non dưới 37 tuần (RR = 2,59, 95% CI 1,80-3,72; 100/704 [14%] so với 1.494/27.674 [5%]) cũng như tỉ lệ trẻ nhẹ cân (< 2.500g; 2,53, 1,19-5,36; 32/261 [12%] so với 905/13.229 [7%]) lên hơn 2,5 lần. Đối với LEEP, các nguy cơ tương ứng lần lượt là 1,7 (CI 1,24-2,35; 156/1.402 [11%] so với 120/1.739 [7%]) và 1,82 (CI 1,09-3,06; 77/996 [8%] so với 49/1.192 [4%]). Ngoài ra, LEEP còn làm tăng nguy cơ vô ối non lên hơn 2,5 lần (2,69, 1,62-4,46; 48/905 [5%] so với 22/1.038 [2%]) (Kyrgiou và cs., 2006).

Năm 2008, một phân tích gộp được Arbyn và cộng sự thực hiện và được đăng trên BMJ. Kết quả cho thấy khoét chóp CTC bằng dao mổ làm tăng nguy cơ sinh

non dưới 32-34 tuần lên gần 3 lần (RR = 2,78, 95% CI 1,72-4,51), tăng nguy cơ sinh non dưới 28-30 tuần lên hơn 5 lần (RR = 5,33, 95% CI 1,63-17,40), ngoài ra còn làm tăng nguy cơ tử vong chu sinh (RR = 2,87, 95% CI 1,42-5,81) lên gần 3 lần và tỉ lệ trẻ nhẹ cân (< 2.000g; RR = 2,86, 95% CI 1,37-5,97). Trong khi đó, LEEP lại không làm tăng các nguy cơ này (Arbyn và cs., 2008).

Gần đây, một phân tích gộp và tổng quan hệ thống được công bố vào năm 2011 trên BJOG, đánh giá kết cục thai kì sau khoét chóp CTC, có so sánh kết cục thai kì với nhiều nhóm đối chứng khác nhau: nhóm bị CIN nhưng không điều trị, nhóm không bị CIN và nhóm thứ 3 là kết cục thai kì trước khi được điều trị (Bruinsma và Quinn, 2011). Kết quả cho thấy so với nhóm không bị CIN, khoét chóp CTC làm tăng nguy cơ sinh non lên hơn 2 lần (RR = 2,19, 95% CI 1,93-2,49). Trong đó, khoét chóp bằng dao mổ (RR = 3,41, 95% CI 2,38-4,88) và dao laser (RR = 3,58, 95% CI 1,93-6,61) làm tăng nguy cơ hơn 3 lần, LEEP làm tăng nguy cơ gần 2 lần sau khi hiệu chỉnh (RR = 1,84, 95% CI 1,63-2,08).

So sánh với kết cục của những thai kì trước khi được điều trị khoét chóp, kết quả cho thấy nguy cơ sinh non sau khi được hiệu chỉnh cao gấp 2 lần (RR = 2,25, 95% CI 1,73-2,93). Nguy cơ thấp nhất ở nhóm bị CIN nhưng không điều trị, sau khi đã hiệu chỉnh (RR = 1,27, 95% CI 1,01-1,59).

Như vậy, theo thời gian, các phân tích gộp và tổng quan hệ thống đã được thực hiện đều cho thấy khoét chóp CTC làm tăng nguy cơ sinh non. Trong đó, đa số đều cho thấy khoét chóp bằng dao mổ có xu hướng làm tăng nguy cơ này cao hơn so với LEEP.

CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA KHOẾT CHÓP CỔ TỬ CUNG VÀ NGUY CƠ SINH NON

Độ sâu, kích thước mô được cắt bỏ

Một nghiên cứu đoàn hệ thực hiện ở Canada, phân tích

số liệu gồm 3.056 phụ nữ được thực hiện LEEP để điều trị tổn thương tiền ung thư CTC tổng cộng 3.315 lần, trong khoảng thời gian 1992-1999. Trong số các trường hợp mang đơn thai sau khi được thực hiện LEEP, có 571 trường hợp có đầy đủ dữ liệu được chọn vào nghiên cứu và so sánh với kết cục thai kì ở 571 trường hợp tương ứng không có tiền căn LEEP (Samson và cs., 2005). Kết quả, nhóm có tiền căn LEEP có tỉ lệ sinh non dưới 37 tuần cao hơn, với nguy cơ cao hơn 3,5 lần so với nhóm không có tiền căn LEEP (7,9% so với 2,5%; OR = 3,50, 95% CI 1,90-6,95; P < 0,001). Tuy nhiên, những đặc điểm về đường kính hay độ sâu của phần mô CTC được cắt bỏ, kể cả sâu hơn 10mm (RR = 1,13, 95% CI 0,58-2,18; P = 0,67) cũng không thấy làm tăng nguy cơ sinh non khi so sánh giữa nhóm sinh non và nhóm sinh đủ tháng.

Trong khi đó, lại có nhiều nghiên cứu cho thấy độ sâu và kích thước mô CTC được cắt bỏ có liên quan đến nguy cơ sinh non.

Một nghiên cứu được thực hiện ở Đan Mạch nhằm mục đích xác định xem có mối liên quan giữa độ sâu của khoét chóp CTC và nguy cơ sinh non hay không. Nghiên cứu phân tích một nguồn dữ liệu rất lớn gồm 552.678 trường hợp sinh đơn thai trong khoảng thời gian 1997-2005, với 19.049 trường hợp sinh non, 8.180 có tiền căn LEEP, trong đó, có 273 trường hợp được thực hiện LEEP từ hai lần trở lên. Độ sâu trung bình ở các trường hợp sinh non là 16,5mm, trong khi đó, ở nhóm sinh đủ tháng là 15,3mm. Kết quả phân tích cho thấy gia tăng độ sâu có liên quan trực tiếp đến nguy cơ sinh non với bằng chứng được đánh giá mức độ II. Nguy cơ sinh non tăng lên khoảng 6% cho mỗi mm độ sâu khi thực hiện LEEP (OR = 1,06, 95% CI 1,03-1,09) sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố khác. Nghiên cứu cũng cho thấy rằng nguy cơ sinh non với độ sâu 10mm là 1,46 lần (95% CI 1,11-1,92), với độ sâu 20mm thì tăng lên đến 2,85 lần (95% CI 2,15-3,77) (Noehr và cs., 2009).

Một nghiên cứu bệnh chứng lớn thực hiện ở 12 bệnh viện lớn ở Anh, được công bố trên BMJ năm 2014 cũng

cho thấy mối liên quan giữa độ sâu khi thực hiện khoét chóp CTC (gồm nhiều phương pháp khác nhau) và nguy cơ sinh non (Castanon và cs., 2014). Kết quả cho thấy khoét chóp CTC với độ sâu dưới 10mm thì nguy cơ sinh non không khác biệt so với các trường hợp bấm sinh thiết được chẩn đoán (7,5% so với 7,2%; RR = 1,04, 0,79-1,37). Trong khi đó, với mức độ sâu càng lớn, càng làm tăng nguy cơ sinh non. Cụ thể, khoét chóp CTC với độ sâu trung bình (10-14mm) khi so sánh với khoét chóp CTC cạn (độ sâu < 10mm) có nguy cơ sinh non (dưới 37 tuần) tăng 1,28 lần (nguy cơ tuyệt đối 9,6%, 95% CI 0,98-1,68; P < 0,001). Tương tự, khoét chóp CTC với độ sâu lớn (15-19mm) (15,3%; RR = 2,04, 1,41-2,96) và rất lớn (≥ 20 mm) (18,0%; RR = 2,40, 1,53-3,75) sẽ làm tăng nguy cơ sinh non cao hơn. Kết quả còn cho thấy sau khi hiệu chỉnh theo độ sâu, thì không thấy sự khác biệt về nguy cơ sinh non giữa các phương pháp khoét chóp CTC khác nhau. Các phương pháp khoét chóp CTC đều làm tăng nguy cơ sinh non lên hơn 2 lần nếu khoét sâu hơn 15mm. Kết quả này đúng cho cả nhóm sinh cực non.

Kết quả của một số nghiên cứu còn cho thấy khoét chóp CTC sâu từ 17mm trở lên làm tăng nguy cơ ối vỡ non lên hơn 3 lần sau khi đã hiệu chỉnh (aRR = 3,6; 95% CI 1,8-7,5) (Sadler và cs., 2004). Có nghiên cứu nhận thấy không tăng nguy cơ sinh non nói chung sau khi thực hiện LEEP, tuy nhiên, nguy cơ sinh non tăng theo kích thước mô CTC được cắt bỏ. Đường kính vòng cắt đốt điện lớn (20x15mm) làm tăng nguy cơ lên hơn 2,5 lần (OR = 2,54, 95% CI 1,11-5,83; P = 0,02). Đặc biệt, nguy cơ tăng lên đến hơn 5 lần nếu sau khoét

chóp CTC lấy đi một số lượng mô lớn làm CTC ngắn hơn 15mm (OR = 5,31, 95% CI 1,01-28,07) (Frega và cs., 2013).

Số lần khoét chóp

Trong nghiên cứu đoàn hệ được Samson và cộng sự thực hiện ở Canada như đã nêu ở trên, dù LEEP làm tăng nguy cơ sinh non lên 3,5 lần, nhưng không thấy sự khác biệt về nguy cơ khi thực hiện LEEP từ 2 lần trở lên so với chỉ thực hiện LEEP 1 lần (RR = 0,77, 95% CI 0,25-2,38; P = 1). Chỉ khi kết hợp LEEP với các thủ thuật khác (laser, áp lạnh, khoét chóp CTC bằng dao mổ...) thì làm tăng nguy cơ sinh non (RR = 1,82, 95% CI 1,08-3,08; P = 0,05) (Samson và cs., 2005).

Một nghiên cứu sử dụng nguồn dữ liệu rất lớn được thực hiện ở Phần Lan, phân tích số liệu gồm 20.011 phụ nữ được thực hiện LEEP, kết quả thai kỳ đơn thai sau khi khoét chóp CTC trong khoảng thời gian 1997-2009 và được công bố trên Obstetrics & Gynecology vào năm 2013. Nguồn dữ liệu đối chứng bao gồm 430.975 phụ nữ không khoét chóp CTC. Kết quả cho thấy nguy cơ sinh non ở nhóm khoét chóp CTC cao hơn nhóm chứng 1,6 lần (OR = 1,61, 95% CI 1,47-1,75) với NNH (number needed to harm) là 38,5. Nghĩa là, cứ khoét chóp CTC cho 38,5 ca thì sau đó sẽ có 1 trường hợp bị sinh non. Đặc biệt, với trường hợp khoét chóp CTC từ 2 lần trở lên thì nguy cơ tăng đến gần 3 lần (OR = 2,80, CI 2,28-3,44) (Heinonen và cs., 2013). Những hiệu chỉnh về các yếu tố: tuổi mẹ, số lần sinh, tình trạng kinh tế xã hội, tiền căn sinh non... không làm thay đổi các kết quả trên.

Theo kết quả nghiên cứu được Bugge Noehr và cộng sự thực hiện tại Đan Mạch, trong số 273 trường hợp được thực hiện LEEP 2 lần trở lên, có 11,4% trường hợp sinh non. Như vậy, nguy cơ sinh non cao hơn gần 4 lần so với các trường hợp không có tiền căn thực hiện LEEP trước đó (OR = 3,78, 95% CI 2,58-5,53). Nguy cơ sinh non cũng cao hơn gần gấp đôi nếu so sánh với nhóm chỉ có một lần LEEP trước đó (OR = 1,88, 95% CI 1,27-2,78) (Noehr và cs., 2009).



Theo kết quả nghiên cứu của Jakobsson và cộng sự, nguy cơ sinh non tăng hơn 5 lần so với nguy cơ trong dân số chung khi thực hiện LEEP từ 2 lần trở lên (RR = 5,15, 95% CI 2,45-7,84; NNH = 5) (Jakobsson và cs., 2009). Một nghiên cứu lớn khác thực hiện tại Đan Mạch cho thấy nguy cơ sinh non tăng sau một lần khoét chóp CTC [aHR (95% CI): < 37 tuần, 2,8 (2,3-3,5); < 28 tuần, 4,9 (2,5-9,7)] và càng tăng hơn nữa sau khi thực hiện khoét chóp CTC hai lần [aHR (95% CI): < 37 tuần, 9,9 (6-17); < 28 tuần, 9,8 (1,4-70)] (Ortoft và cs., 2010).

Mức độ tổn thương mô bệnh học cổ tử cung

Có một vài nghiên cứu về mối liên quan giữa mức độ tổn thương mô bệnh học CTC sau khi được thực hiện khoét chóp với nguy cơ sinh non. Kết quả nghiên cứu của Bugge Noehr và cộng sự cho thấy sự khác biệt về mức độ nặng nhẹ của CIN không làm thay đổi nguy cơ sinh non (Noehr và cs., 2009).

Trong nghiên cứu của Heinonen và cộng sự, nguy cơ sinh non là tương tự nhau ở tất cả các trường hợp CIN được thực hiện LEEP. Không có sự khác biệt về mức độ nặng nhẹ của CIN đối với nguy cơ sinh non, cụ thể: CIN 1 có OR = 1,43 (1,15-1,77), CIN 2 có OR = 1,25 (1,01-1,56), CIN 3 có OR = 1,40 (1,06-1,86). Tuy nhiên, với tổn thương là ung thư tại chỗ hay ung thư vi xâm lấn, thủ thuật LEEP làm tăng nguy cơ đến 2,55 lần (OR = 2,55, 95% CI 1,68-3,87). Ngoài ra, nghiên cứu này cũng cho chúng ta thêm một số thông tin khác. Đó là các trường hợp khoét chóp CTC cho tổn thương không phải CIN cũng làm tăng nguy cơ sinh non lên đến 2 lần (OR = 2,04, 95% CI 1,46-2,87). Các trường hợp LEEP dù chỉ với mục đích chẩn đoán cũng làm tăng nguy cơ sinh non lên 1,39 lần (OR = 1,39, 95% CI 1,16-1,67) (Heinonen và cs., 2013).

Khoảng cách từ lúc khoét chóp đến khi có thai lại

Những kết quả hiện có về mối liên quan giữa khoảng cách từ lúc khoét chóp đến khi có thai lại cho những

kết quả trái ngược nhau.

Trong nghiên cứu của Heinonen và cộng sự, khoảng cách từ khi thực hiện LEEP đến lúc có thai lại không ảnh hưởng đến nguy cơ sinh non (OR = 0,98, 95% CI 0,96-1,00). Sau khi hiệu chỉnh, cũng không có sự khác biệt về nguy cơ sinh non ở thai kì sau khoét chóp CTC, dù đó là sinh con so hay con ẵ. Thậm chí khi hiệu chỉnh với tiền căn sinh non trước đó, các tác giả cũng không thấy có sự thay đổi nguy cơ liên quan đến thời gian có thai sau khi khoét chóp CTC (Heinonen và cs., 2013). Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự (Samson và cs., 2005; Noehr và cs., 2009; Castanon và cs., 2014).

Tuy nhiên, trong nghiên cứu được thiết kế để đánh giá mối liên quan giữa khoảng thời gian sau khi khoét chóp CTC và nguy cơ sinh non, câu trả lời cho mối liên quan này là có. Đó là nghiên cứu bệnh chứng được thực hiện tại Hoa Kỳ và được công bố trên Obstetrics & Gynecology vào năm 2007. Theo đó, trong số các trường hợp được khoét chóp CTC thì những trường hợp bị sinh non sau đó khoảng cách từ lúc khoét chóp CTC đến khi có thai ngắn hơn so với các trường hợp sinh đủ tháng (2,5 tháng so với 10,5; P = 0,004) (Himes và Simhan, 2007).

Trong một nghiên cứu khác thực hiện ở Hoa Kỳ, các tác giả cho thấy có mối liên quan giữa khoảng cách dưới hay từ 12 tháng trở lên sau khi khoét chóp CTC với nguy cơ sẩy thai (17,9% so với 4,6%; aOR = 5,6, 95% CI 2,5-12,7), tuy nhiên lại không làm tăng nguy cơ sinh non (Conner và cs., 2013).

KẾT LUẬN

Các phương pháp điều trị cắt bỏ đóng vai trò hết sức quan trọng trong phòng ngừa ung thư CTC và được sử dụng rộng rãi hiện nay.

Các bằng chứng về mối liên quan giữa các thủ thuật cắt bỏ với các biến chứng bất lợi trong thai kì sau đó, nổi

trội nhất là nguy cơ sinh non – một trong những yếu tố khiến chúng ta phải có sự cân nhắc nhất định giữa lợi ích và nguy cơ khi quyết định chọn lựa thủ thuật, đặc biệt cho đối tượng phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Những kết quả khác nhau về mối liên quan giữa các đặc điểm của thủ thuật khoét chóp CTC với nguy cơ sinh non là những thông tin quan trọng cần nắm để tư vấn cho bệnh nhân, đồng thời xem xét điều chỉnh kỹ thuật thực hiện cho phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaides E (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*; 337: a1284.
- Bộ Y tế (2011). Hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thủ cấp ung thư cổ tử cung.
- Bruinsma FJ, Quinn MA (2011). The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*; 118:1031-1041.
- Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, Patnick J, Sasieni P (2014). Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*; 349.
- Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA (2013). Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*; 122: 1154-1159.
- Crane JMG (2003). Pregnancy Outcome After Loop Electrosurgical Excision Procedure: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*; 102:1058-1062.
- Dana M, Chase M, Angelucci Michela, DiSaia Philip J (2011). Fertility and pregnancy after cervical procedures: The challenge of achieving good outcomes. *Sexuality, Reproductivity & Menopause*; 9:1-9.
- Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, Dalkalitsis N, Karakitsos P, Kassanos D, Prendiville W et al. (2010). Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*; 117:1468-1474.
- Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, Sopracordevole F, Scirpa P, Catalano A, Caserta D et al. (2013). Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*; 122:145-149.
- Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper AM, Jakobsson M (2013). Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology*; 121:1063-1068.
- Himes KP, Simhan HN (2007). Time From Cervical Conization to Pregnancy and Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology*; 109:314-319.
- Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM (2009). Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*; 114:504-510.
- Kristensen J, Langhoff-Roos J, Wittrup M, Bock JE (1993). Cervical conization and preterm delivery / low birth weight. A systematic review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 72:640-644.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaides E (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*; 367:489-498.
- Masamoto H, Nagai Y, Inamine M, Hirakawa M, Okubo E, Ishisoko A, Sakumoto K, Aoki Y (2008). Outcome of pregnancy after laser conization: implications for infection as a causal link with preterm birth. *The Journal of obstetrics and gynaecology research*; 34:838-842.
- Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK (2009). Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology*; 114:1232-1238.
- Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L (2010). After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 117:258-267.
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L (2004). Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*; 291:2100-2106.
- Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH (2005). The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*; 105:325-332.
- Schlembach D, Mackay L, Shi L, Maner WL, Garfield RE, Maul H (2009). Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*; 144 Suppl 1: S70-76.
- Svare JA, Andersen LF, Langhoff-Roos J, Jensen ET, Bruun B, Lind I, Madsen H (1992). The relationship between prior cervical conization, cervical microbial colonization and preterm premature rupture of the membranes. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*; 47:41-45.
- WHO (2014a). Comprehensive Cervical Cancer Control 2nd edition: A Guide to Essential Practice. In WHO (ed). WHO, Geneva.
- WHO (2014b). WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. WHO guidelines.



SỬ DỤNG ESTROGEN TRONG NGỪA THAI VÀ CÁC BỆNH LÝ PHỤ KHOA

PHẦN 1 - TỔNG HỢP, VAI TRÒ VÀ TÁC ĐỘNG CỦA ESTROGEN LÊN CÁC CƠ QUAN

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng^(1,2,3)

BS. Hồ Ngọc Anh Vũ⁽³⁾

⁽¹⁾Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM

⁽²⁾Hội Phụ Sản Việt Nam

⁽³⁾Bệnh viện Mỹ Đức

ĐẠI CƯƠNG

Estrogen là một nội tiết sinh sản nữ, chịu trách nhiệm cho sự phát triển và điều hòa hệ sinh sản nữ cùng các đặc điểm giới tính thứ phát.

Estrogen là một từ chung, bao gồm nhiều chất, có thể thiên nhiên hay tổng hợp, có tính chất giống như các chất estrogen thiên nhiên trong cơ thể tạo ra.

Từ “estrogen” có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp, “estro-” nguồn gốc là Oistros – nghĩa là có cảm hứng (về tình dục, mà ở loài vật ta gọi là “động dục”), còn chữ “-gen” nghĩa là “gây ra”.

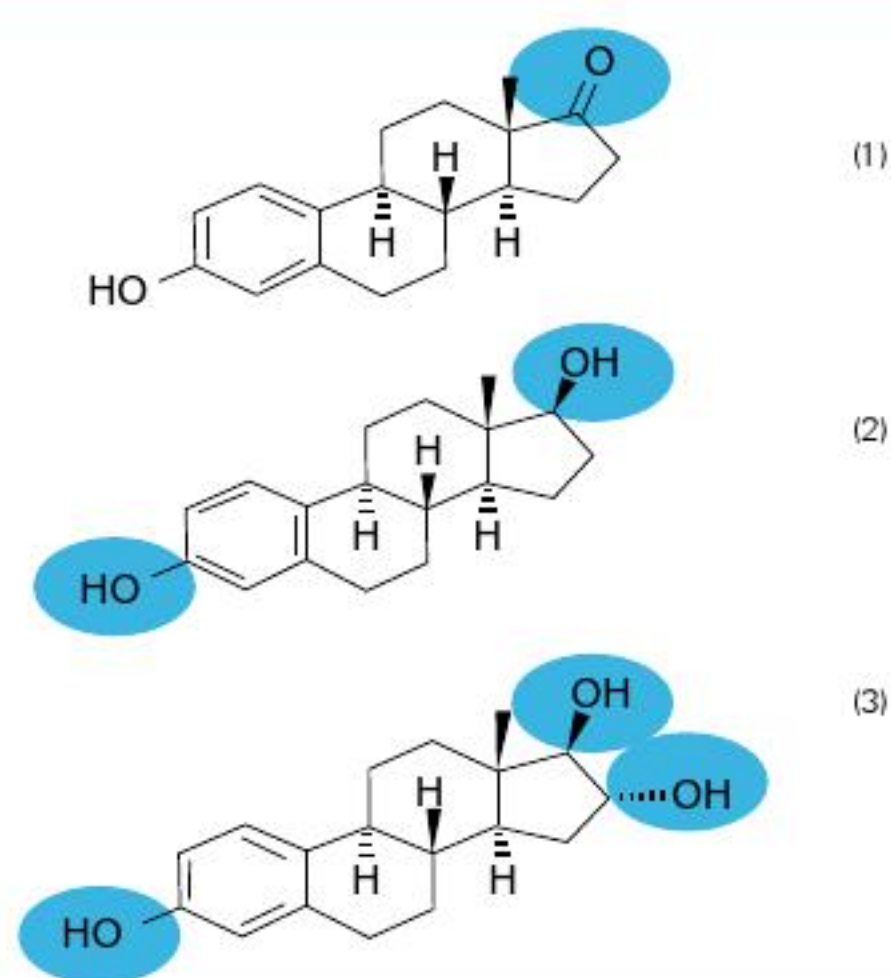
Người ta quan sát thấy thời điểm nồng độ estrogen trong huyết thanh cao nhất là lúc gần có hiện tượng

rụng trứng (phóng noãn) để sự thụ thai dễ xảy ra, để có quan hệ tình dục. Cũng tại thời điểm này, estrogen do các tế bào hạt nang noãn ở buồng trứng tiết ra, đạt đến đỉnh điểm, làm cho chất nhầy cổ tử cung loãng, trong và dai là môi trường giúp tinh trùng dễ bơi vào buồng tử cung và vùi trứng.

Estrogen được tổng hợp ở tất cả loài động vật có xương sống cũng như ở loài côn trùng. Điều này chứng tỏ rằng estrogen hiện diện rất lâu dài theo sự tiến hóa của thế giới động vật.

LỊCH SỬ KHÁM PHÁ CẤU TRÚC CỦA ESTROGEN

Năm 1929, Adolf Butenandt và Edward Aldelberg



Hình 1. Cấu trúc hóa học của (1) estrone; (2) estradiol và (3) estriol

Doisy đã phân lập, độc lập với nhau và đã xác định được cấu trúc hóa học của estrogen.

Viên estrogen uống đầu tiên (viên Emmenin) có hiệu quả nội tiết, chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mang thai ở Canada đã được đưa ra thị trường vào năm 1930, do Collip đang công tác tại phòng thí nghiệm công ty Ayerst.

Estrogen không tan trong nước nên không sử dụng đường uống được; nhưng trong nước tiểu phụ nữ mang thai có estriol tan được trong nước, khi vào cơ thể, có tác dụng sau khi được thủy phân.

Sau đó, các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu, tìm nguồn nguyên liệu mới để chiết xuất estrogen, đưa ra thị trường.

Tại Đức, một viên estrogen tương tự như Emmenin cũng được đưa ra thị trường để điều trị những triệu chứng cơ năng của mãn kinh.

Năm 1938, các nhà khoa học Anh đã đăng kí đưa ra bản quyền sở hữu viên estrogen không steroid – diethylstilbestrol (DES), rẻ hơn và mạnh hơn Emmenin. Tuy nhiên, không lâu sau đó, DES đã bị phát hiện có tác dụng phụ trên thai nhi có mẹ đã sử dụng DES.

Năm 1941, estrogen chính thức được FDA (Hoa Kỳ) công nhận để điều trị triệu chứng mãn kinh.

PHÂN LOẠI

Có 3 loại estrogen chính được tổng hợp trong cơ thể:

- Estrone – E1.
- Estradiol – E2.
- Estriol – E3.

Dựa trên công thức hóa học: theo nguồn gốc, có 2 loại estrogen: estrogen thiên nhiên và estrogen tổng hợp (Hình 1).

Estrogen thiên nhiên

- Estradiol là estrogen chiếm ưu thế vượt trội trong khoảng tuổi sinh sản.
- Sau tuổi mãn kinh, estrone chiếm ưu thế hơn.
- Trong lúc mang thai, estriol có nồng độ cao trong huyết thanh của mẹ.
- Estriol là loại estrogen yếu nhất, estradiol là loại có tác dụng mạnh nhất, gấp 80 lần estriol.
- Có một loại estrogen khác, chỉ có trong lúc mang thai, là estetrol (E4).

Tất cả các loại estrogen trên đều được tổng hợp từ androgen, cụ thể là testosterone và androstenedione bằng enzyme thom hóa.

Có một số estrogen nội sinh khác, như 27-hydroxycholesterol, dehydroepiandrosterone (DHEA)... không được tổng hợp qua đường thom hóa, nhưng cũng có chức năng như estrogen nội sinh khác.

Estrogen tổng hợp hoặc được ngành Dược sản xuất

- Estrogen steroid: estradiol cypionate, estradiol valerate, estradiol benzoate thường được sử dụng trong lâm sàng.
- Ethinyl estradiol có tính estrogen mạnh, được sử dụng trong hầu hết các loại thuốc viên ngừa thai.

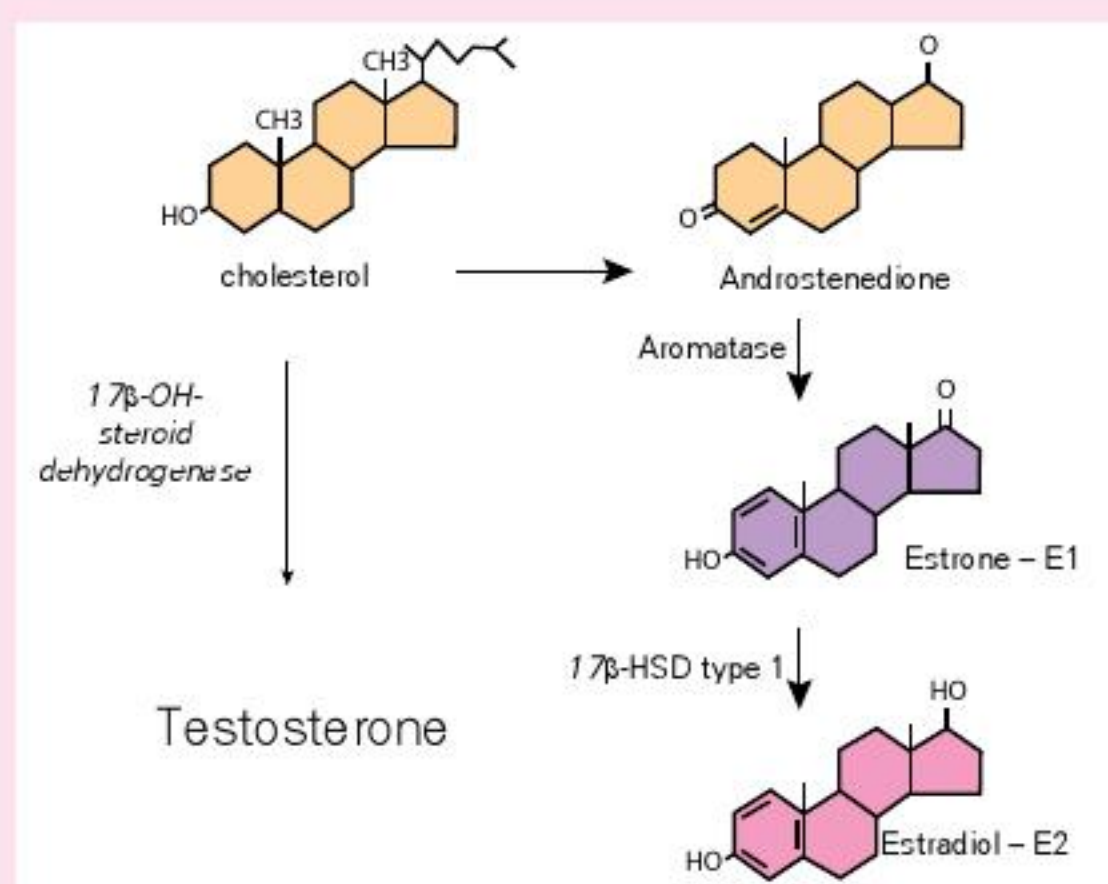
- Premarin (conjugated equine estrogen – CEE) thường được sử dụng, gồm nhiều loại estrogen (nhiều nhất là estrone sulfate), chiết xuất từ nước tiểu của ngựa cái.
- *Estrogen non-steroid*:
 - Diethylstilbestrol (DES): đã được chứng minh có tác dụng phụ, gây ra u ác tính tế bào nhỏ, trong, ở âm đạo những bé gái mà người mẹ đã uống DES nên không được sử dụng nữa.

Ngoài ra, có một số chất (thiên nhiên hay tổng hợp), đã được tìm thấy có “tính estrogen”:

- Nếu được tổng hợp, gọi là xenoestrogen.
- Nếu được chiết xuất từ cây cỏ hay hạt đậu, gọi là phytoestrogen.
- Nếu được chiết xuất từ các loại nấm, gọi là mycoestrogen.

SINH TỔNG HỢP (Hình 3)

- Ở phụ nữ tuổi sinh đẻ, không mang thai, estrogen chủ yếu là estradiol – E2, được tổng hợp tại buồng trứng:
 - Do FSH kích thích tế bào vỏ trong của nang noãn, cholesterol chuyển thành androstenedione, tiền chất của androgen và estrogen.
 - Androstenedione đi qua màng đáy, vào lớp tế bào hạt, chuyển thành testosterone hoặc estrone, rồi thành estradiol (Hình 2).
- Ở phụ nữ mãn kinh, estrogen chủ yếu là estrone – E1,



Hình 2. Tổng hợp estrogen ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

được thành lập do:

- Estradiol chuyển sang.
- (hoặc) Androstenedione (vỏ tuyến thượng thận phụ nữ *mãn kinh*) được chuyển sang estrone tại các mô ngoại vi (mỡ, da, gan, vú...).
- Ở phụ nữ mang thai, estrogen chủ yếu là estriol – E3 được thành lập do:
 - Bánh nhau tiết ra trong thai kì.
 - (hoặc) Chuyển hóa từ estradiol và estrone ở mô ngoại vi (Hình 3).

VAI TRÒ CỦA ESTROGEN TRONG CƠ THỂ PHỤ NỮ

Cách tác động của estrogen trong cơ thể

Estrogen tác động lên các cơ quan thông qua thụ thể (estrogen recepto – ER) – một protein của nhân, gắn với DNA và kiểm soát biểu hiện của các gen (phản ứng genomic).

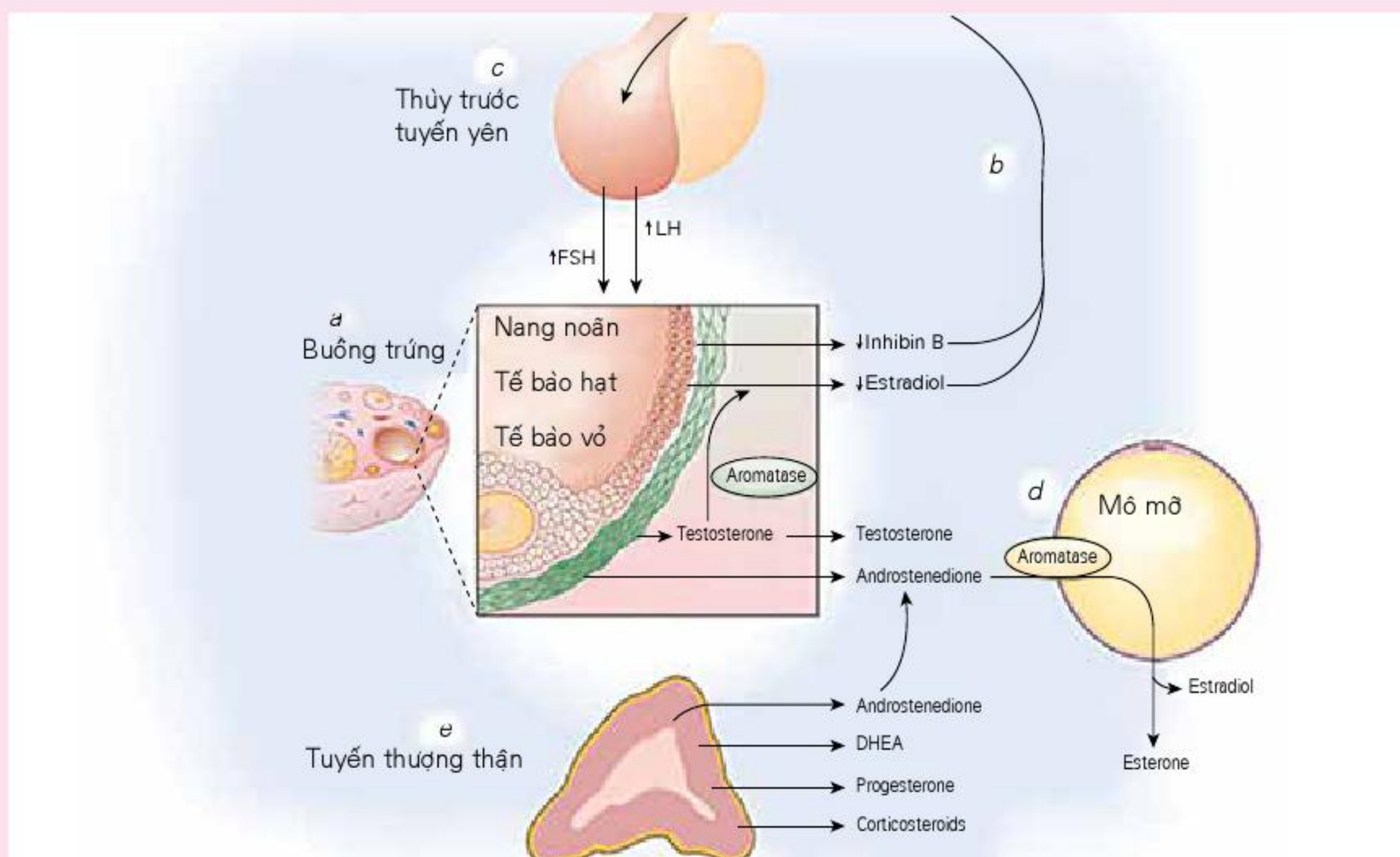
Giống như các hormone steroid khác, estrogen (E) chui vào tế bào, gắn vào ER và hoạt hóa ER. Phức hợp E:ER gắn kết với chuỗi DNA đặc hiệu, hoạt hóa sự sao chép của gen. Một nghiên cứu trên ung thư vú cho thấy có đến 89 gen trong dòng các tế bào của ung thư vú có phụ thuộc vào ER.

Estrogen chui vào trong tất cả tế bào, nhưng tác động của nó phụ thuộc vào sự hiện diện của ER. ER đặc biệt hiện diện nhiều trong một số tổ chức như mô vú, buồng trứng và TC. Có 2 loại ER (ER α và ER β):

- ER α có nhiều trong niêm mạc tử cung, tế bào ung thư của vú, mô đệm buồng trứng và vùng hạ đồi.
- ER β có nhiều trong tế bào hạt nang noãn, thận, não, tim, phổi, niêm mạc ruột, tuyến tiền liệt và tế bào nội mạch.

Sự chọn lọc ER:

- Estradiol gắn với cả 2 loại thụ thể.
- Estrone và raloxifene chủ yếu gắn với ER α .
- Estriol và genistein gắn với ER β .



Hình 3. Cơ chế sinh tổng hợp estrogen

Tác động chuyển hóa của estrogen ở phụ nữ sau mãn kinh phụ thuộc sự đa dạng của các ER ($ER\alpha$ và $ER\beta$).

Estrogen hiện diện trong cơ thể của cả nam và nữ; nhưng có nồng độ cao ở nữ, kích thích sự phát triển của các đặc điểm giới tính nữ, kể cả các đặc điểm giới tính thứ phát như phát triển của vú và góp phần

điều hòa chu kỳ kinh nguyệt (Hình 4).

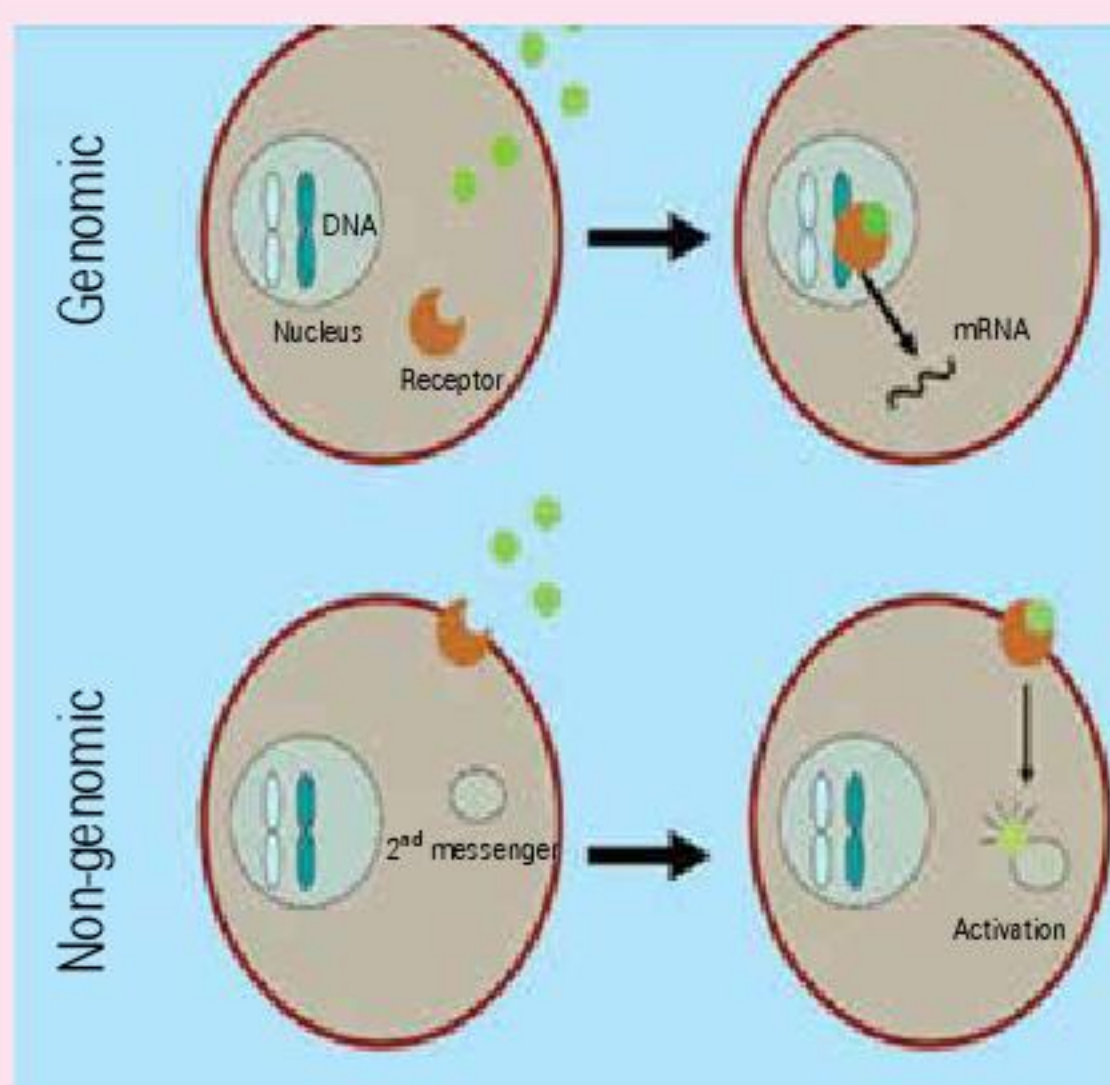
Estrogen còn có thể gắn kết và hoạt hóa thụ thể estrogen phản ứng nhanh ở màng tế bào (rapid-signaling membrane estrogen receptors – mERs) là một phản ứng non-genomic.

Tác động của estrogen trên các cơ quan trong cơ thể

Estrogen có nhiều tác động trên nhiều cơ quan của cơ thể:

Cơ quan sinh sản nữ

- Tử cung:** ở tuổi dậy thì, estrogen giúp cơ quan sinh sản nữ phát triển đến kích thước bình thường, có thể chứa đựng được thai nhi sau này. Ở phụ nữ mãn kinh, không có sự phát triển của các nang noãn thứ cấp, không còn tổng hợp estradiol nên tử cung teo nhỏ. Những trường hợp hội chứng Turner (XO), buồng trứng không phát triển, không tổng hợp estradiol nên tử cung thường nhỏ.



Hình 4. Tác động genomic và non-genomic của estrogen

2. Nội mạc tử cung: từ đầu chu kì kinh nguyệt, dưới tác dụng của estrogen, nội mạc tử cung phát triển, dày lên. Sau đó, progesterone tổng hợp từ hoàng thể (thành lập sau rụng trứng) chuyển đổi thành niêm mạc chế tiết. Nếu không có thụ tinh, hoàng thể teo lại, nồng độ cả 2 loại hormone đều hạ thấp, động mạch xoắn của nội mạc tử cung bị co thắt ở đoạn giữa lớp chức năng (ở trên) và lớp đáy (ở dưới); lớp niêm mạc chức năng sẽ bị bong ra, gây chảy máu và đó là hiện tượng kinh nguyệt. Khi có cùng lúc 2 loại hormone (estrogen và progestogen) như trong trường hợp uống thuốc viên nội tiết kết hợp để tránh thai, nội mạc tử cung không thể phát triển và dày lên được. Nội mạc tử cung mỏng không thể giúp phôi làm tổ.

3. Cổ tử cung: trong nửa đầu chu kì kinh nguyệt, estrogen được tổng hợp nhiều từ các nang noãn giai đoạn phát triển, các tuyến lót kênh cổ tử cung tiết ra nhiều, nhất là khi gần có hiện tượng rụng trứng (phóng noãn), chất nhầy loãng, trong, dai như lòng trắng trứng. Đây là môi trường tốt để tinh trùng từ âm đạo có thể bơi qua kênh cổ tử cung, chui vào buồng tử cung và vùi trứng để gặp trứng (noãn trưởng thành). Sau khi có rụng trứng, hoàng thể được thành lập, tiết ra cả estrogen và progesterone. Progesterone sẽ làm cho chất nhầy cổ tử cung đặc lại, đóng kênh cổ tử cung lại như một nút chai, vi trùng và các vật lạ khác khó chui vào trong buồng tử cung. Đây là một trong những cơ chế bảo vệ thai nhi, nếu trứng được thụ tinh đến bám vào nội mạc tử cung và làm tổ.

4. Niêm mạc âm đạo và niệu đạo: dày lên khi có đủ estrogen trong huyết thanh. Nếu không có estrogen, niêm mạc âm đạo và niệu đạo mỏng, ít mạch máu nên các tế bào bảo vệ (bạch cầu, đại thực bào) hiện diện rất ít, đưa đến nhiễm trùng âm đạo và niệu đạo xảy ra thường xuyên.

Vú

Estrogen cùng với hormone tăng trưởng (growth hormone – GH) và insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

giúp vú phát triển ở tuổi dậy thì, cũng như lúc mang thai và cho con bú. Estrogen chịu trách nhiệm trực tiếp về sự phát triển các ống dẫn sữa của 2 vú trong thai kì cũng như sự phân bố mỡ mỡ và sự tăng trưởng của mô liên kết. Estrogen còn ảnh hưởng gián tiếp trên sự phát triển của các thùy và nang tuyến sữa vì estrogen kích thích tăng số lượng “thụ thể progesterone”, giúp progesterone và prolactin hoàn thành sự phát triển của các nang tiết sữa khi phụ nữ mang thai.

Androgen có tác dụng ngược lại với estrogen tại mô vú bằng cách làm giảm thụ thể estrogen trong vú.

Tim và mạch máu

Từ những năm 1930, nhiều nghiên cứu đã chứng minh estrogen có tác dụng bảo vệ tim mạch. Tác dụng này rất phức tạp, nhiều yếu tố tham gia vào quá trình này: tế bào nội mạch, lớp cơ trơn thành mạch, tế bào cơ tim và các tế bào sợi – tất cả những tế bào của hệ tim mạch đều rất quan trọng trong bệnh lí của hệ tim mạch. Estrogen, nhất là 17β -estradiol, có nhiều tác dụng trên các loại tế bào tim mạch nên ảnh hưởng đến việc bảo vệ hoặc gây tác hại cho hệ tim mạch.

17β -estradiol thay đổi chuyển hóa lipid, thay đổi hệ thống đông máu, hệ thống oxy hóa và sản sinh các phân tử có ảnh hưởng trên tim mạch như nitric oxide hay prostaglandin – tất cả những tác dụng đó của 17β -estradiol giúp bảo vệ hay gây tác hại trên tim mạch (?):

- 17β -estradiol làm tăng HDL và triglycerid, giảm LDL và tụ mỡ, góp phần bảo vệ mạch máu, giảm được hiện tượng xơ vữa mạch.
- 17β -estradiol qua gan, kích thích tế bào gan tổng hợp các chất tăng đông như các yếu tố II, VII, IX, X – làm tăng khả năng hình thành huyết khối gây nghẽn mạch.
- 17β -estradiol làm giảm tăng trưởng tế bào cơ trơn thành mạch, tăng tổng hợp prostacyclin giúp lòng mạch không bị nghẽn.

- 17 β -estradiol ngăn chặn tác hại của chất amyloid- β trên các tế bào máu, nhất là bạch cầu, tránh viêm tế bào nội mạch, ngăn chặn sự chết tế bào (apoptosis), sự kết dính của tiểu cầu và bạch cầu vào thành mạch nên giảm được hiện tượng hình thành cục nghẽn.
- 17 β -estradiol làm tăng tổng hợp nitric oxide tại lớp tế bào nội mạch, từ L-arginine, qua kênh Ca^{2+} nội bào. Nitric oxide có tác dụng làm giãn mạch. Nếu nitric oxide không được tổng hợp thì mạch máu vành sẽ co thắt. Ethinyl estradiol không có tác dụng tăng tổng hợp nitric oxide.

Nói chung, 17 β -estradiol có tác dụng bảo vệ tim mạch hơn là tác hại. Vậy tại sao trong một số nghiên cứu, estrogen nói chung, ở phụ nữ mãn kinh lại có tác hại trên hệ tim mạch?

- Cần phân biệt rõ, phụ nữ mãn kinh đã được bao lâu, lớn tuổi hay không và đã có tổn thương hệ tim mạch hay chưa?
- Nếu thành mạch đã bị tổn thương, estrogen không thể ngăn chặn sự kết dính của tiểu cầu và bạch cầu vào chỗ tổn thương của thành mạch.
- Sự tổng hợp nitric oxide cần có men nitric oxide synthase và men này cần kết hợp với một men khác – là tetrahydrobiopterin (BH_4). Ở phụ nữ cao tuổi hay cao huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc, uống rượu; lượng BH_4 giảm, dù có sử dụng thêm

estrogen, cũng không thể có tác dụng bảo vệ mạch máu vì nếu không được nitric oxide synthase hoạt hóa, nitric oxide sẽ bị phá hủy bởi các gốc O_2 tự do (free radical). Trong trường hợp này, càng có nhiều estrogen, càng có nhiều nitric oxide synthase không hoạt hóa và nitric oxide bị phá hủy nhiều hơn, gây nhiều tác hại hơn là có lợi.

Não bộ

Tác dụng estrogen trên não bộ là lĩnh vực được nghiên cứu nhiều nhất trong mấy thập kỉ gần đây, vì quan niệm chung hiện nay trên thế giới là “sống thọ, minh mẫn và có chất lượng”. Nhiều nghiên cứu cho thấy khi ER β có nhiều trong não bộ, 17 β -estradiol kết hợp với ER β sẽ có tác dụng bảo vệ não cao hơn ER α .

Tác dụng của estrogen trên não bộ:

- **Tăng serotonin và thụ thể serotonin trong não bộ:** serotonin là một chất dẫn truyền thần kinh monoamine, được phát hiện vào năm 1935 bởi nhà khoa học Ý Vittorio Erspamer. Serotonin được tìm thấy chủ yếu trong hệ tiêu hóa (80%) để kích thích nhu động ruột, 20% trong hệ thống thần kinh trung ương và có nhiều chức năng: điều chỉnh tâm trạng, sự thèm ăn, giấc ngủ và một số chức năng thuộc về nhận thức. Khi estrogen giảm, serotonin cũng giảm, dẫn đến việc cảm thấy buồn chán, giảm sự ham muốn, giảm quan tâm, dễ dàng cáu giận, gặp khó khăn trong việc hoàn thành công việc.
- **Tăng sản xuất endorphin tại vùng hạ đồi:** các hormone sinh dục, nhất là estrogen, kích thích hệ thần kinh trung ương để tổng hợp các chất opioid nội sinh:
 - Endorphin: tổng hợp tại vùng dưới đồi, có tác dụng điều hòa thân nhiệt, sự ngon miệng, khí sắc và tính tình.
 - Enkephalin: điều hòa hệ thần kinh thực vật (tự động).
 - Dynorphin: chức năng giống như endorphin.
- **Bảo vệ các dây thần kinh** và có thể kích thích dây thần kinh phát triển.



Hình 5. 1/3 thể tích não bộ là mạch máu

- Ngoài ra, 1/3 thể tích não là các mạch máu, estrogen còn giúp bảo vệ mạch máu nghĩa là bảo vệ não bộ (Hình 5).

Xương

Tác dụng của estrogen trên xương: giảm hủy xương nhờ tác dụng tăng “chết tế bào” đối với các tế bào hủy xương.

Da

Estrogen bảo vệ da vì giữ được lượng collagen và những cấu trúc khác của da, giúp da chậm có nếp nhăn, không mỏng và khô.

Tác dụng khác

- *Cân bằng nước - điện giải*: giữ nước và muối, tăng cortisol.
- *Hệ tiêu hóa*: giảm nhu động ruột, tăng cholesterol trong mật.
- *Melanin*: tăng melanin trên da.
- *Miễn dịch*: estrogen có thể huy động các bạch cầu đa nhân và các loại thực bào để chống lại viêm nhiễm.

Một số tác dụng không có lợi của estrogen trong cơ thể

- *Ung thư*: kích thích tế bào ung thư vú có ER (+). Khoảng 80% các trường hợp ung thư vú có ER (+). Cắt bỏ nguồn sản sinh ra estrogen cũng là một trong các biện pháp cần thiết để điều trị ung thư vú. Nhiều nghiên cứu cho thấy các loại nấm chúng ta thường ăn có tính “kháng thơm hóa” nên có thể cũng kháng estrogen. Một nghiên cứu bệnh chứng của Zhang và cộng sự đăng trên International Journal of Cancerology (2009) trên 2.018 phụ nữ ở miền đông nam Trung Quốc, tiêu thụ mỗi ngày trên 10g nấm tươi hoặc 4g nấm khô giúp giảm được 50% ung thư vú. Nếu vừa ăn nấm vừa uống trà xanh, tỉ lệ ung thư vú có thể giảm đến 90%. Tuy nhiên, số đối tượng

tham gia còn nhỏ nên kết quả chưa đáng tin cậy.

- *Estrogen uống* phải qua gan, kích thích gan tổng hợp nhiều các yếu tố đông máu, có thể gây tắc nghẽn mạch. Estrogen qua da hoặc niêm mạc âm đạo không có tác dụng phụ này. Ethinyl estradiol có tính estrogen mạnh nên gây nghẽn mạch nhiều hơn các loại estrogen có công thức như loại tự nhiên hoặc gắn với estrogen thiên nhiên (17 β -estradiol, estradiol valerate...).
- *Estrogen còn tăng sản xuất SHBG* (sex hormone binding globuline), làm giảm tác dụng sinh học của một số hormone steroid khác như testosterone.
- *Estrogen* giúp nội mạc tử cung phát triển, nhưng nếu không có sự đối kháng của progesterone thì có thể gây ra tăng sản nội mạc tử cung, có thể tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benmansour S, Weaver RS, Barton AK, Adeniji OS, Fraser A (2012). Comparison of the effects of estradiol and progesterone on serotonergic function. *Biol Psychiatry*; 71(7):633-641.
2. Estrogen. ChEBI. Retrieved 15 July 2015. (ChEBI:50114).
3. Greek Word Study Tool: “oistros” (2011). Perseus Digital Library. Retrieved; 12-28.
4. Lasiuk GC, Hegadoren KM (2007). The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women. *Biol Res Nurs*; 9(2):147-160. doi: 10.1177/1099800407305600. PMID 17909167.
5. Nelson LR, Bulun SE (2001). Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*; 45(3 Suppl): S116-24. doi: 10.1067/mjd.2001.117432. PMID 11511861.
6. Ryan KJ (1982). Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Res*; 42(8 Suppl): 3342s-3344s. PMID 7083198.
7. Soltysik K, Czekaj P (2013). Membrane estrogen receptors – is it an alternative way of estrogen action? *J Physiol Pharmacol*; 64(2):129-142. PMID 23756388.
8. Strauss JF, Barbieri RL (2013). Yen and Jaffes Reproductive Endocrinology. Elsevier Health Sciences; 226. ISBN 978-1-4557-2758-2.
9. Wang S, Huang W, Fang G, Zhang Y, Qiao H (2008). Analysis of steroidal estrogen residues in food and environmental samples. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*; 88(1):1-25. doi:10.1080/03067310701597293.
10. Whitehead SA, Nussey S (2001). Endocrinology: an integrated approach. Oxford: BIOS: Taylor & Francis. ISBN 1-85996-252-1.



THEO DÕI CỬ ĐỘNG THAI NHI

BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Cảm nhận về cử động của thai nhi là trải nghiệm đầu tiên của thai phụ về sự có mặt của một cơ thể khác đang phát triển từng ngày trong chính cơ thể mình. Những cử động này của thai nhi bao gồm: cảm giác thai nhi đang xoay, đập, cuộn tròn trong bụng của thai phụ. Biểu hiện này cho thấy tình trạng hoạt động bình thường của hệ thần kinh trung ương cũng như hệ cơ - xương - khớp của đứa trẻ. Các cử động này diễn ra đều đặn, xen kẽ – đó là khoảng thời gian ngủ hay nghỉ ngơi của thai nhi (RCOG, 2011).

Việc theo dõi này giúp người mẹ theo dõi được tình trạng của thai nhi, từ đó, phát hiện kịp thời các bất thường. Các can thiệp y khoa tiến hành sau đó nhờ vậy sẽ hiệu

quả hơn. Ngoài ra, theo dõi cử động thai góp phần giúp người phụ nữ bớt lo lắng, căng thẳng hơn, nhất là trong những thai kỳ nguy cơ cao (Deralam, 2015).

Theo dõi cử động thai nhi không tốn kém và thực hiện đơn giản. Tuy nhiên, nếu thai phụ thực hiện không đúng cách, sự thay đổi trong cử động thai có thể gây ra những lo lắng không cần thiết hay nguy hiểm hơn, thai phụ không đánh giá đúng và bỏ sót những đe dọa đang diễn ra lên thai nhi. Do đó, việc nhân viên y tế hướng dẫn mỗi thai phụ thực hiện theo dõi đúng và chính xác là hết sức quan trọng (RCOG, 2011).

THỜI GIAN BẮT ĐẦU THEO DÕI

Khoảng thời gian người phụ nữ bắt đầu cảm nhận được

những cử động này của thai nhi là khác nhau. Đối với thai phụ con so, thời điểm bắt đầu là 18-20 tuần; với thai phụ con rạ thì sớm hơn, 16-18 tuần (Cronje, 1996). Người mẹ cảm nhận được rõ ràng nhất cử động của thai nhi ở thời điểm sau tuần 28 của thai kỳ (Rådestad, 2010). Từ sau tam cá nguyệt II, thai phụ có thể cảm thấy thai cử động ít hơn trước, nhưng thực chất, theo diễn tiến bình thường của thai kỳ, cử động của thai nhi đang dần trở nên có “tổ chức” hơn và đi vào ổn định; mỗi cử động tuy chậm hơn nhưng cường độ mạnh và rõ ràng hơn.

Khi thai nhi trong trạng thái bị đe dọa, cử động của thai sẽ giảm xuống, mục đích nhằm giảm tiêu thụ oxy và giảm tiêu hao năng lượng. Tuy nhiên, cử động thai nhi không chỉ phụ thuộc vào những thay đổi bất thường bên trong cơ thể mà còn phụ thuộc vào các yếu tố khác như: trạng thái ngủ của thai nhi, lượng nước ối, vị trí nhau bám (giảm khi bánh nhau ở mặt trước); tư thế (cử động thai ở tư thế đứng hay ngồi ít hơn khi ở tư thế nằm); mẹ uống rượu, hút thuốc hay có sử dụng các thuốc (thuốc an thần nhóm benzodiazepine, methadone, opioids...), mẹ bị béo phì hay có thai lần đầu (Tveit, 2010; Preston, 2010).

ĐỐI TƯỢNG ÁP DỤNG

Hiện nay, có nhiều quan điểm khác nhau về đối tượng cần theo dõi cử động thai:

- Quan điểm thứ nhất: việc theo dõi cử động thai cần được tiến hành một cách thường qui trên mọi thai phụ.
- Quan điểm thứ hai: chỉ ở những thai phụ có thai nhi bị đe dọa mới cần phải theo dõi.

Theo tổng quan của thư viện Cochrane (2015), không có khác nhau về kết cục thai kỳ ở các nhóm thai phụ được tư vấn thực hiện theo hai quan điểm trên. Tuy nhiên, việc theo dõi cử động thai thường qui giúp thai phụ đỡ lo lắng hơn về tình trạng của thai nhi.

CÁCH THEO DÕI

- Trước khi đếm, thai phụ cần làm trống bàng quang của mình, nằm thư giãn và đặt tay lên bụng để đếm số cử động của thai nhi.
- Thời điểm: cần được tiến hành sau khi ăn xong và vào những thời điểm nhất định trong ngày để dễ dàng trong việc theo dõi và đánh giá những thay đổi nếu có trong một khoảng thời gian dài.
- Tổng thời gian theo dõi là 2 giờ, thai phụ sẽ ghi nhận số cử động thai trong khoảng thời gian này. Nếu số lần cử động của thai nhi từ 10 lần trở lên là bình thường (Frøen, 2008; Preston, 2010; Hofmeyr, 2012).
- Từ tuần thứ 28 của thai kỳ, nếu sau 2 giờ theo dõi, thai nhi cử động dưới 10 lần. Thai phụ nên nằm nghiêng trái và tiếp tục theo dõi trong 2 giờ nữa. Nếu vẫn dưới 10 lần, cần báo ngay cho nhân viên y tế (RCOG, 2011).
- Số cử động trung bình mỗi giờ của thai nhi là 16-45 lần; khoảng cách tối đa ghi nhận giữa các cử động của thai nhi là 50-75 phút (RCOG, 2011).
- Có thể không cảm nhận được cử động của thai nhi trong khoảng thời gian thai nhi ngủ. Thời gian ngủ kéo dài 20-40 phút, hiếm khi quá 90 phút (RCOG, 2011).
- Thai phụ nên có 1 bảng (cuối bài) để thuận tiện hơn trong việc theo dõi.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG THAI NHI KHI SỐ CỬ ĐỘNG THAI GIẢM (RCOG, 2011)

Khi sản phụ đến với nhân viên y tế do số cử động của thai nhi giảm, cần thực hiện các bước cơ bản sau đây nhằm đánh giá bước đầu tình trạng của thai nhi:

- Khai thác kỹ bệnh sử:
 - Khoảng thời gian từ khi thai có biểu hiện giảm cử động.
 - Cách theo dõi cử động thai của bệnh nhân có đúng không? Bệnh nhân có tập trung theo dõi không?
 - Đã từng có biểu hiện như thế này bao giờ chưa?
 - Về phía thai: theo dõi thai có tình trạng chậm tăng

Nếu ngày 16.11.2015, bạn bắt đầu theo dõi cử động thai vào lúc 7:15, bạn đếm được 10 cử động thai vào lúc 8:00, bạn sẽ ghi nhận vào Bảng theo dõi cử động thai của mình như sau:

	Thứ HAI	Thứ BA	Thứ TƯ	Thứ NĂM	Thứ SÁU	Thứ BẢY	CHỦ NHẬT
Ngày	16/11/2015						
Thời điểm bắt đầu đếm	7:15						
Thời điểm kết thúc đếm	8:00						
Thời gian đếm được 10 cử động thai	45 phút						

trường trong tử cung (IUGR) hay có bất thường đã được ghi nhận trước đó không?

- Về phía mẹ: có bị tăng huyết áp, đái tháo đường đang được theo dõi và điều trị hay có sử dụng bất kỳ loại thuốc, hút thuốc trước đó?
- Các bất thường ở thai kì trước?
- Thăm khám: ngoài các thăm khám sản khoa cơ bản, các việc làm sau cần được chú trọng:
 - Nghe tim thai bằng các phương tiện sẵn có, tốt nhất là với máy nghe tim thai Doppler.
 - Đo CTG: tối thiểu trong 20 phút. Trong 1 nghiên cứu trên 3.014 phụ nữ Na Uy đến khám vì số cử động thai giảm, 97,5% thai phụ được đo CTG; trong đó, 3,2% thực sự có bất thường về tim thai.
 - Siêu âm: nên được tiến hành trong khoảng thời gian không quá 12 giờ sau khi thai phụ cảm giác thai giảm cử động nhất là trong các trường hợp thai nghi ngờ có tình trạng IUGR hay CTG cho kết quả bất thường. Siêu âm cần ghi nhận 2 chỉ số quan trọng là cân nặng thai nhi và lượng nước ối.
- Nếu quá trình thăm khám ghi nhận tình trạng thai nhi không có gì bất thường, nhân viên y tế cần giải thích cho thai phụ và hướng dẫn cách chăm sóc, theo dõi về sau nhằm làm cho thai phụ yên tâm.
- Nếu có bất thường, thai phụ cần được nhập viện để có hướng xử trí kịp thời.

KẾT LUẬN

- Theo dõi cử động thai là một công cụ hiệu quả và cần thiết trong quá trình theo dõi thai kì.
- Nhân viên y tế cần hướng dẫn thai phụ cách theo dõi để thai phụ thực hiện đúng - chính xác; nhờ đó, phát hiện và xử trí kịp thời các bất thường có thể có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Frøen JF, Heazell AE, Tveit JV, Saastad E, Fretts RC, Flenady V (2008). Fetal movement assessment. Semin Perinatol; 32:243-246.
2. Hofmeyr GJ, Novikova N (2012). Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. Cochrane Database Syst Rev; 4:CD009148.
3. Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth RMD (2015). Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database Syst Rev; 10:CD004909.
4. Preston S, Mahomed K, Chadha Y et al. for the Australia and New Zealand Stillbirth Alliance (ANZSA) (2010). Clinical practice guideline for the management of women who report decreased fetal movements. 1st edition. Brisbane: ANZSA.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011). Reduced fetal movements. RCOG Green-top Guideline No.57. London: RCOG.
6. Tveit Julie Victoria Holm, Saastad Eli, Stray-Pedersen Babill, Børdahl Per E, Flenady Vicki, Fretts Ruth, Frøen J Frederik (2009). Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines – a clinical quality improvement. BMC Pregnancy and Childbirth; 9:32.



DÂY RỐN MỘT ĐỘNG MẠCH

BS. Mai Đức Tiến

Bệnh viện Mỹ Đức

Dây rốn thai nhi bình thường có hai động mạch và một tĩnh mạch. Bất thường về cấu trúc ở dây rốn thai nhi là chỉ có một động mạch. Dây rốn một động mạch (single umbilical artery – SUA) hiện diện 0,5-6% ở thai kỳ, tùy thuộc vào dân số nghiên cứu. Hiện có rất nhiều bằng chứng về sự liên quan giữa SUA với các bất thường thai nhi, cũng như các kết cục không tốt trong thai kỳ. Thai kỳ với SUA là một thai kỳ nguy cơ, cần có cái nhìn tổng quan, theo dõi và quản lý những thai kỳ này.

Giữa tuần thứ 3 và 5 của thai kỳ, dây rốn được tạo thành bởi sự kết hợp của túi noãn hoàng và cuống cơ thể. Trong quá trình này, hai tĩnh mạch rốn sẽ tạo thành một tĩnh mạch duy nhất. Tĩnh mạch rốn mang máu giàu oxy từ nhau thai đến thai nhi. Đồng thời, các động mạch rốn phát sinh từ niệu nang – là một phần của túi noãn

hoàng. Các động mạch rốn mang máu nghèo oxy từ bào thai đến nhau thai.

Ba cơ chế đã được đề xuất để giải thích sự tạo thành SUA: bất sản một trong hai động mạch rốn, sự tồn tại dai dẳng động mạch niệu nang gốc đơn của cuống cơ thể và sự thoái hóa thứ cấp hoặc teo đi mất động mạch mà trước đó bình thường có hai động mạch.

CHẨN ĐOÁN

Viện Siêu âm Y khoa Hoa Kỳ khuyến cáo khi siêu âm trong tam cá nguyệt II và III của thai kỳ cần xem hình ảnh của dây rốn và đánh giá số lượng mạch máu khi có thể (Hình 1). Chẩn đoán SUA trước sinh đặc trưng bởi hình ảnh siêu âm chỉ hiện diện một động mạch ở

mặt cắt ngang hoặc dọc, khi đầu dò quan sát ở vùng thành bụng thai nhi. Tỷ lệ dương tính giả được báo cáo khoảng 5%, nguyên nhân do có sự tương đồng về mặt giải phẫu, một vài cấu trúc có 2 mạch máu được quan sát nhầm là dây rốn.

Chẩn đoán nên được xác nhận ở tam cá nguyệt II của thai kỳ, dựa vào siêu âm Doppler màu, ở vùng chia nhánh ở động mạch chủ của thai nhi, các động mạch chỉ xuất hiện ở một bên bàng quang (Hình 2). Nhiều nghiên cứu cho rằng động mạch trái thường bị thiếu hụt nhiều hơn bên phải (59% so với 41%). Bên động mạch bị thiếu (trái hay phải) dường như không ảnh hưởng đến tiên lượng, ngoại trừ một nghiên cứu cho thấy rằng những dị tật bẩm sinh phức tạp và những sai sót nhiễm sắc thể diễn ra, đặc biệt khi SUA có nguyên nhân từ thiếu động mạch rốn trái.

SUA thường xuất hiện nhiều hơn ở song thai (3,9-8,8%). SUA được chẩn đoán qua siêu âm ở tuổi thai 17 tuần đến 22 tuần là 1,7% ở song thai. Tỷ lệ tương tự ở song thai 1 bánh nhau và 2 bánh nhau. Ở song thai có sự phát triển không cân xứng, ở thai nhỏ hơn thì thường chỉ có một động mạch.

Tỷ lệ thai kỳ SUA cao ở phụ nữ Đông Âu và thấp ở phụ nữ Nhật Bản và Châu Phi. Tuổi cao, có hút thuốc lá, đái tháo đường, tăng huyết áp và các rối loạn động kinh là những yếu tố liên quan đến SUA trong thai kỳ.

CÁC BẤT THƯỜNG LIÊN QUAN, KẾT CỤC THAI KÌ VÀ TRẺ SƠ SINH

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu của Murphy-Kaulbeck

Bảng 1. Kết cục thai kỳ và trẻ sơ sinh ở một số nghiên cứu liên quan đến SUA

Nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Kết cục	Tỉ số OR hoặc OR hiệu chỉnh (95% CI)
Murphy-Kaulbeck và cộng sự (2010)	Đoàn hệ hồi cứu	- Thai chậm tăng trưởng trong tử cung (IUGR) mức 10 percentile - IUGR mức 3 percentile - Sinh non < 37 tuần - Sinh non < 34 tuần - Khởi phát chuyển dạ - Mổ lấy thai - Mổ lấy thai do suy thai - Điểm số Apgar 1 phút thấp - Điểm số Apgar 5 phút thấp - Thai lưu - Tử vong sơ sinh - Tử vong chu sinh - Tử vong ≤ 1 tuổi	- OR = 2,23 (CI 1,84-2,69) - OR = 2,46 (CI 1,89-3,22) - OR = 2,48 (CI 1,91-3,23) - OR = 3,05 (CI 2,05-4,53) - OR = 1,75 (CI 1,35-2,27) - OR = 1,52 (CI 1,33-1,74) - OR = 3,22 (CI 2,43-4,28) - OR = 1,87 (CI 1,37-2,55) - OR = 1,87 (CI 1,37-2,55) - OR = 3,50 (CI 2,12-5,82) - OR = 2,21 (CI 0,88-5,53) - OR = 3,11 (CI 1,97-4,94) - OR = 2,70 (CI 1,22-5,94)
Voskamp và cộng sự (2013)	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp	- Cân nặng thai nhi nhỏ hơn tuổi thai - Tử vong chu sinh	- OR = 1,6 (CI 0,97-2,6) - OR = 2,0 (CI 0,9-4,2)
Battarbee và cộng sự (2015)	Đoàn hệ hồi cứu	- Cân nặng thai nhi nhỏ hơn tuổi thai - Tăng huyết áp khởi phát trong thai kỳ - Sinh non có chỉ định y khoa	- OR hiệu chỉnh = 3,97 (CI 1,55-10,12) - OR hiệu chỉnh = 3,50 (CI 1,10-11,18) - OR hiệu chỉnh = 7,35 (CI 1,60-33,77)

và cộng sự (2010) cho kết quả thai nhi và trẻ sơ sinh có SUA sẽ tăng yếu tố nguy cơ dị tật bẩm sinh lên 6,77 lần và bất thường nhiễm sắc thể 15,35 lần. Các bất thường bẩm sinh thường gặp ở thai nhi và trẻ sơ sinh có SUA không kèm bất thường nhiễm sắc thể bao gồm: bất thường hệ tiết niệu (6,48%), bất thường hệ tim mạch (6,25%) và hệ cơ xương (5,44%). Ở SUA đơn thuần (thai nhi SUA không kèm theo bất thường nhiễm sắc thể hoặc các bất thường cấu trúc khác), sẽ tăng nguy cơ có các bất thường về bánh nhau (OR = 3,63, 95% CI 3,01-4,39), thiếu ối (OR = 2,80, 95% CI 1,42-5,49) và tỉ lệ chọc ối (OR = 2,52, 95% CI 1,82-3,51) thường xảy ra hơn so với các dây rốn 3 mạch máu. Trẻ sơ sinh liên quan đến SUA và SUA đơn thuần sẽ tăng nguy cơ sinh non, thai chậm tăng trưởng trong tử cung và các kết cục nguy hiểm khác (Bảng 1).

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Voskamp và cộng sự (2013), dữ liệu được lấy từ Medline (1948-2012), Embase (1980-2012) và thư viện Cochrane (đến năm 2012) về kết cục thai kì ở các thai kì có SUA được chẩn đoán qua siêu âm. Tổng quan gồm 3 nghiên cứu

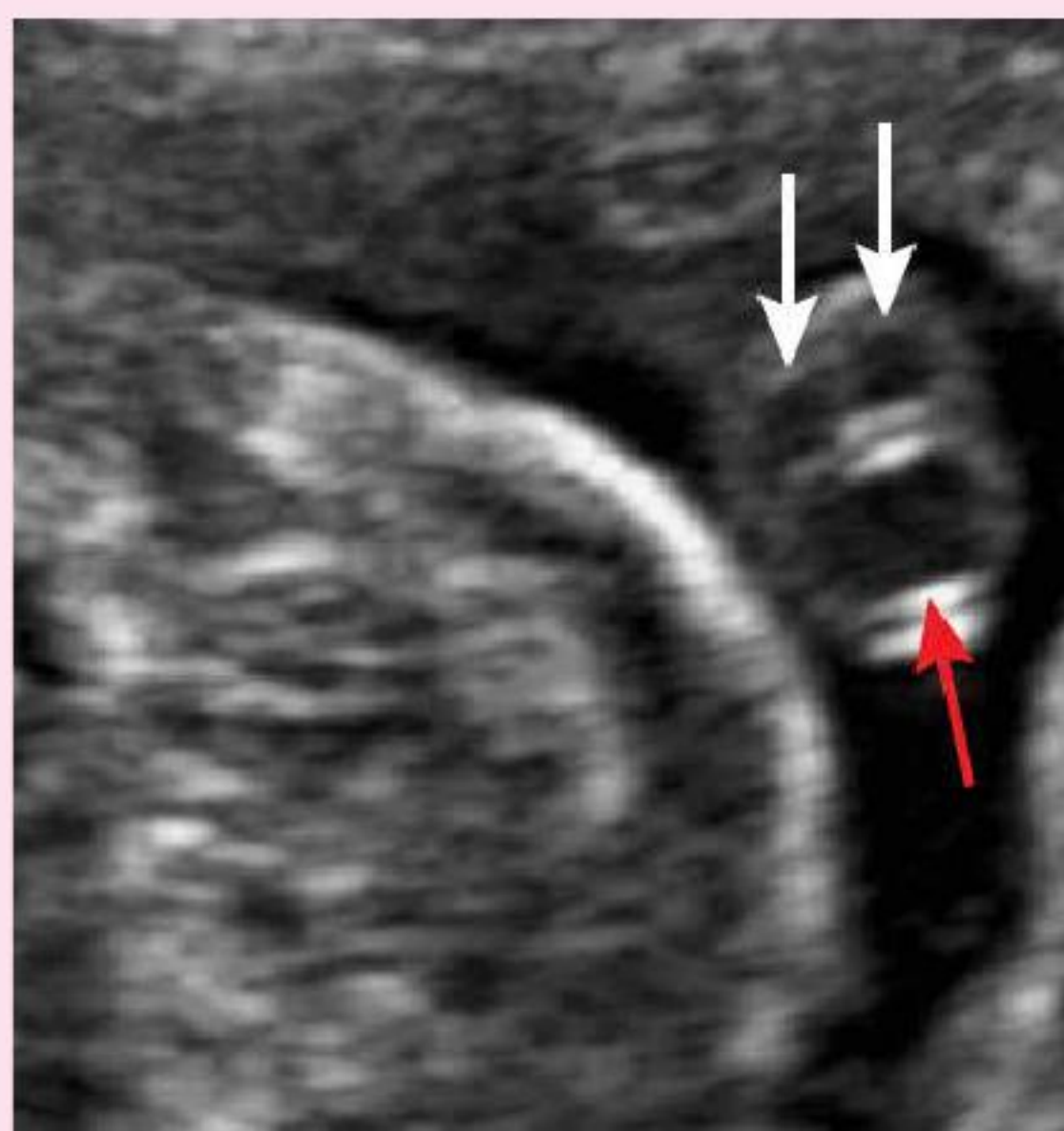
đoàn hệ và 4 nghiên cứu bệnh chứng trên 928 thai kì liên quan đến SUA. So với các thai nhi có dây rốn bình thường 3 động mạch, thai nhi SUA tăng nguy cơ cân nặng nhỏ hơn tuổi thai và tử vong chu sinh, nhưng không một kết cục nào đạt đến giá trị có ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt về cân nặng trung bình là 51g và sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có bằng chứng về sự liên quan giữa SUA và bất thường nhiễm sắc thể.

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu gần đây của Battarbee và cộng sự (2015) chỉ so sánh những trường hợp liên quan đến SUA đơn thuần với những thai kì dây rốn 3 động mạch, cho kết quả thai kì với SUA tăng nguy cơ cân nặng thai nhi thấp (3.146g so với 3.423g; $P < 0,001$), cân nặng thai nhi nhỏ hơn tuổi thai (11,9% so với 2,7%; $P < 0,001$), tăng huyết áp khởi phát trong thai kì (7,3% so với 1,8%), tăng nguy cơ sinh non có chỉ định y khoa (5,5% so với 0,9%; $P = 0,01$) nhưng lại không tăng tỉ lệ sinh non tự phát (8,2% so với 4,6%; $P = 0,12$).

QUẢN LÝ THAI KÌ

Sau khi SUA được chẩn đoán, cần khảo sát toàn diện để tìm các bất thường giải phẫu khác của thai nhi, đặc biệt là các bất thường về tim và thận. Trong đó, siêu âm tim thai nhi cần được thực hiện thường qui bởi các chuyên gia, khi mà cấu trúc bốn buồng tim và các động mạch lớn bình thường thì không cần thiết phải khảo sát thêm các bất thường tim mạch khác. Số lượng, vị trí và sự hiện diện của thận thai nhi cần được xác định.

Hiện không có bằng chứng nào mạnh cho thấy có sự liên quan giữa SUA và bất thường nhiễm sắc thể, nên khảo sát sự bất thường nhiễm sắc thể không được khuyến cáo thực hiện thường qui nếu không kèm theo một bất thường khác hay một chỉ định liên quan. Khi bệnh nhân cần làm các chẩn đoán tiền sản không xâm lấn, phân tích microarray được khuyến cáo. Một số tác



Hình 1. Dây rốn thai nhi bình thường: ở mặt cắt dọc dây rốn lúc 18 tuần có 2 động mạch (màu trắng) và một tĩnh mạch (màu đỏ)

(Nguồn: Courtesy of Deborah Levine)

giả đề nghị làm các chẩn đoán tiền sản không xâm lấn khi có IUGR dạng cân xứng ở thai kì có SUA.

Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada đề nghị nếu trên lâm sàng không bảo đảm (như kích thước thai nhi nhỏ hơn so với tuổi thai, nhiều yếu tố nguy cơ của thai chậm tăng trưởng trong tử cung), cần theo dõi sự phát triển của thai nhi bằng thăm khám lâm sàng và siêu âm. Một số tác giả đề nghị theo dõi trên siêu âm thường qui mỗi 4-6 tuần để đánh giá sự chậm phát triển, mặc dù không có bằng chứng cho thấy siêu âm thường qui như vậy cải thiện tỉ lệ IUGR ở các bệnh nhân này.

Ở thai kì SUA kèm với bất thường khác như bất thường về hình thái hoặc hiện diện của sự chậm phát triển trong tử cung, theo dõi thai ở tam cá nguyệt III cần làm NST hoặc đánh giá trắc nghiệm sinh vật lí (biophysical profile) mỗi tuần. Do tăng tỉ lệ tử vong chu sinh ở SUA đơn thuần, việc đánh giá sức khỏe thai nhi bằng NST và trắc nghiệm sinh vật lí cũng nên được thực hiện hàng tuần từ 32 tuần trở đi đến lúc sinh ở đối tượng này.

SUA đơn thuần không ảnh hưởng đến thời gian và phương thức chuyển dạ. SUA kèm theo bất thường thì thời gian và phương thức chuyển dạ phụ thuộc vào bất thường kèm theo và chỉ định sản khoa liên quan. Ở

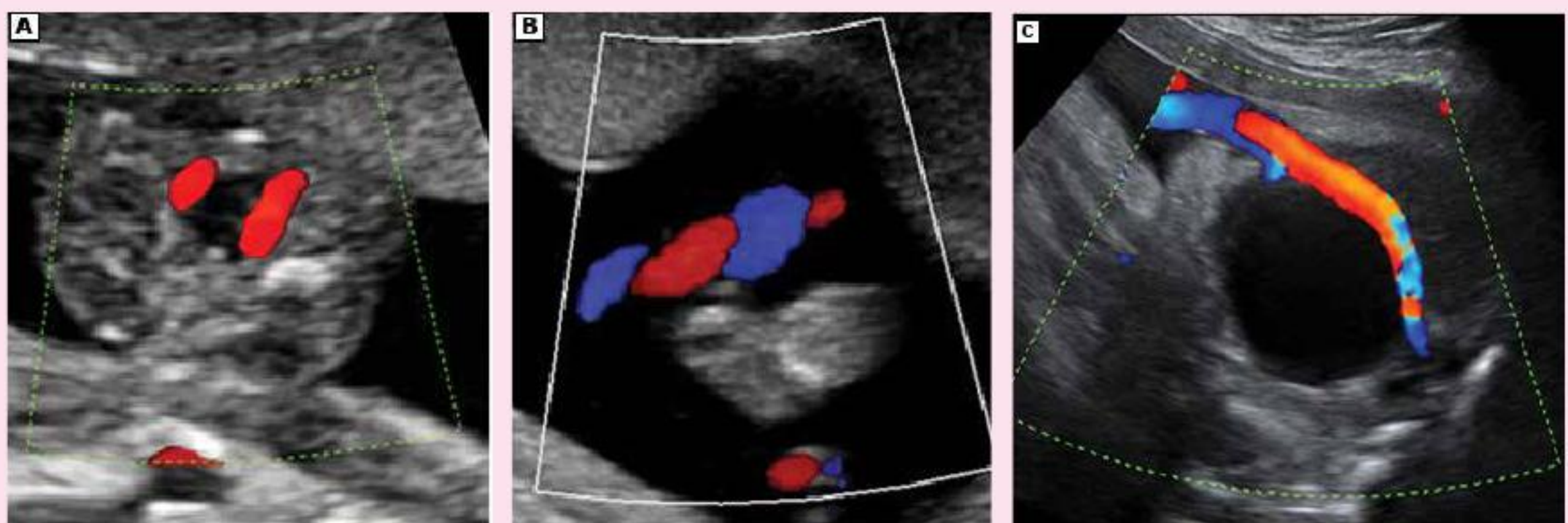
những trường hợp có những bất thường trước sinh, cần có sự phối hợp giữa sản khoa và nhi khoa, trẻ sơ sinh cần được chăm sóc ngay sau sinh.

KẾT LUẬN

Thai kì với SUA là một thai kì nguy cơ vì thường đi kèm theo những bất thường khác, những kết cục thai kì và dự hậu thai nhi không tốt. Một khi SUA được chẩn đoán, cần khảo sát tìm thêm bất thường cấu trúc khác của thai nhi, đặc biệt là tim và thận. Ở những thai kì có SUA đơn thuần thì tiên lượng tốt hơn so với những thai kì SUA kèm thêm bất thường nhiễm sắc thể hay bất thường cấu trúc nào khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Battarbee AN, Palatnik A, Ernst LM, Grobman WA (2015). Association of Isolated Single Umbilical Artery With Small for Gestational Age and Preterm Birth. *Obstet Gynecol*; 126:760.
2. Martin L Gimovsky (2015). Single umbilical artery. UpToDate.
3. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M (2010). Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*; 116:843.
4. Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K et al. (2013). Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 42:622.



Hình 2. Hình ảnh Doppler màu dây rốn thai nhi. (A) Dây rốn bình thường: 2 động mạch, 1 tĩnh mạch; siêu âm Doppler màu cho thấy sự hiện diện của hai động mạch rốn; mỗi động mạch ở mỗi bên của bàng quang. (B) Dây rốn một động mạch; hình ảnh Doppler màu cho thấy chỉ 1 động mạch và 1 tĩnh mạch xen kẽ. (C) Dây rốn một động mạch; ở mặt cắt ngang mức bàng quang thai nhi cho thấy chỉ một động mạch ở một bên bàng quang thai nhi.

(Nguồn: Courtesy of Deborah Levine)



BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP DỊ TẬT BẨM SINH SONG THAI KHÔNG TIM (TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION – TRAP – ACARDIAC TWIN)

TS. Phan Gia Anh Bảo⁽¹⁾

BS. CKI. Nguyễn Thị Kim Tuyến⁽²⁾

⁽¹⁾Khoa Y, Đại học Duy Tân

⁽²⁾Đại học Y Dược Huế

GIỚI THIỆU

Dị tật song thai không tim (acardiac twin) – hay còn gọi là Hội chứng Đảo ngược tưới máu động mạch trong song thai (twin reversed arterial perfusion – TRAP) – là một biến chứng đặc thù và rất hiếm gặp trong song thai cùng màng nuôi (monochorionic twin pregnancy), trong đó, có một thai không có tim hoặc có tim nhưng không hoạt động (gọi là thai không tim), được tưới máu nuôi dưỡng bởi thai còn lại (gọi là thai bơm máu), thông qua những luồng nối bất thường từ động mạch thai này qua động mạch thai kia ở nhau thai. Thai không tim thường có đầu, phần trên cơ thể và tim phát triển không hoàn chỉnh. Thai bơm máu lại có nguy cơ bị suy tim và có những biến chứng của sinh non.

Tân suất

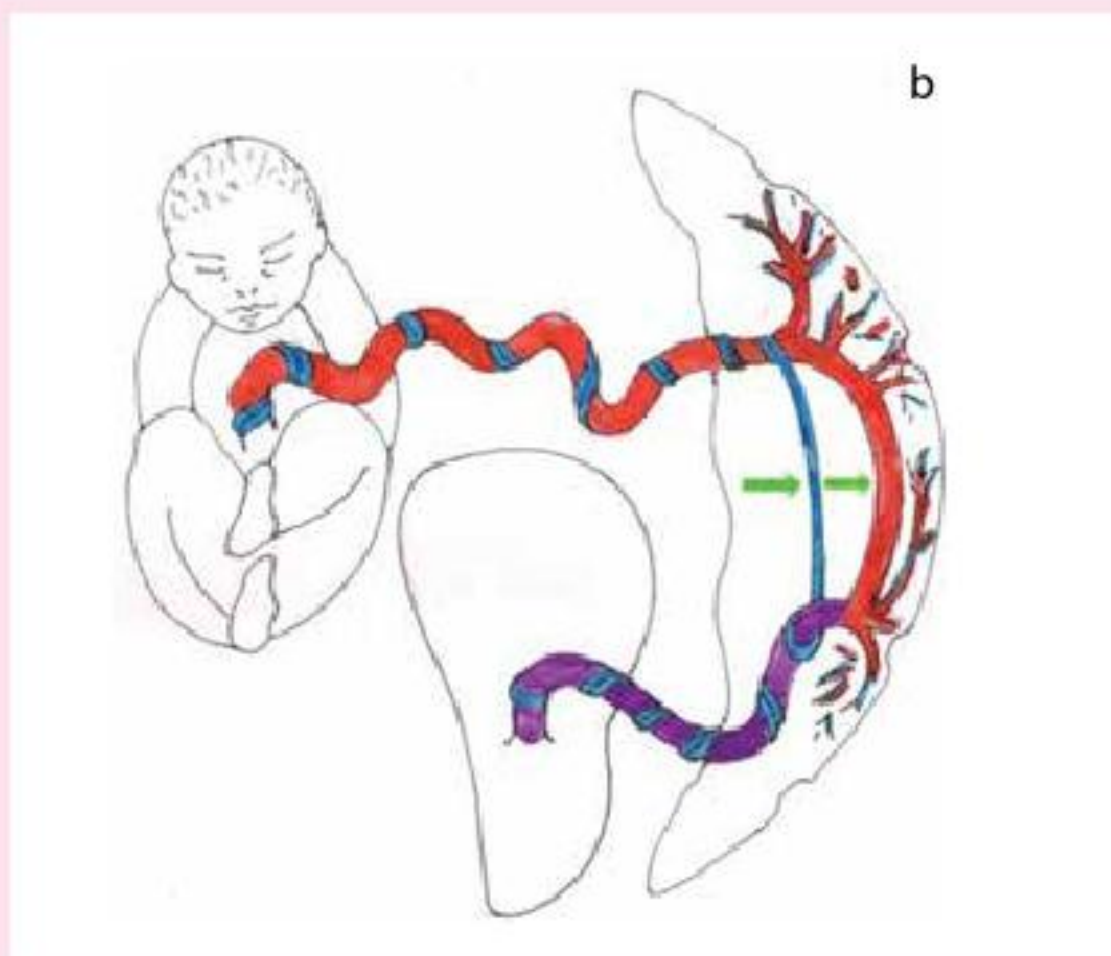
Trong lịch sử, dị tật TRAP thường được báo cáo xuất hiện với tần suất khoảng 1% các trường hợp song thai cùng màng nuôi và với tần suất 1/35.000 thai kì tính chung (Gillim và Hendricks, 1953). Các con số này thường được trích dẫn trong nhiều bài báo, tuy nhiên được dựa trên những dữ liệu nghiên cứu từ khoảng năm 1953 trở về trước. Trong sản khoa hiện đại, tần suất của dị tật này có thể cao hơn vì chúng ta đã sử dụng siêu âm ba tháng đầu thai kì một cách phổ biến, phát hiện được nhiều trường hợp song thai chết sớm trong thai kì hơn; đồng thời, việc sử dụng các phương pháp hỗ trợ sinh sản lại làm tăng tần suất xuất hiện song thai, bao gồm song thai cùng màng nuôi. Một nghiên cứu vào

năm 2015 cho thấy tần suất dị tật song thai không tim này vào khoảng 2,6% các trường hợp song thai cùng màng nuôi, ước tính khoảng 1/9.500-11.000 thai kì tính chung (Van Gemert và cs., 2015).

Sinh lí bệnh học

Trong tuần hoàn thai nhi bình thường, máu từ nhau thai sẽ chảy qua tĩnh mạch rốn để về thai. Từ đó, 80% lượng máu này sẽ đi qua ống tĩnh mạch để vào tĩnh mạch chủ dưới, trộn lẫn với máu từ hai chi dưới, thận và phần thấp của thai đổ về, sau đó, tất cả đổ vào tâm nhĩ phải. Khi máu đổ về đến tâm nhĩ phải, sẽ được chuyển tiếp xuống tâm thất phải, tuy nhiên, một phần của lượng máu này cũng được chuyển sang tâm nhĩ trái thông qua lỗ bầu dục, rồi đi xuống tâm thất trái, tiếp tục được tống vào trong động mạch chủ để đi vào vòng tuần hoàn lớn nuôi cơ thể. Phần máu ở tâm thất phải sẽ được đưa vào trong động mạch phổi để đi lên vòng tuần hoàn phổi, tuy nhiên, do phổi thai nhi chưa có hoạt động trao đổi khí trong thời gian còn nằm trong tử cung nên phần lớn lượng máu này lại được đưa qua ống động mạch để vào động mạch chủ, tiếp tục đi nuôi cơ thể. Máu trong động mạch chủ được đưa xuống hai động mạch chậu, nuôi dưỡng cho vùng chậu và hai chi dưới. Tại đây, động mạch chậu mỗi bên lại phân ra nhánh động mạch rốn để đưa máu về lại nhau thai qua dây rốn, thực hiện trao đổi chất tại nhau thai.

Trong trường hợp TRAP, thai nhi bơm máu vẫn có được



Hình 1. Dây rốn thai nhi bình thường: ở mặt cắt dọc dây rốn lúc 18 tuần có 2 động mạch (màu trắng) và một tĩnh mạch (màu đỏ)

hệ thống tuần hoàn máu bình thường trong cơ thể. Tuy nhiên, một phần lượng máu của nó bơm qua động mạch rốn lại đi qua những cầu nối (shunt) bất thường tại vị trí nhau thai và đi vào động mạch rốn của thai nhi thứ hai (thai nhi không có tim) và cuối cùng, đi vào hệ tuần hoàn chính của thai, tạo ra một vòng tuần hoàn “đảo ngược” ở trong cơ thể thai nhi này. Điều này là hoàn toàn có thể được bởi vì nó không có tim hoặc có tim nhưng không hoạt động, do đó, không có dòng máu được bơm đi theo kiểu bình thường, “thuận chiều” và với áp lực tâm thu cao. Sự hiện diện của các luồng thông nối bất thường từ động mạch thai cho sang động mạch thai nhận cho phép máu được bơm qua nhưng bỏ qua tuần hoàn mao mạch. Ngoài ra, tại nhau thai còn có thể có những thông nối tĩnh mạch-tĩnh mạch hoặc động mạch-tĩnh mạch khác nữa (Hình 1).

Kiểu tuần hoàn bất thường này đưa đến hệ quả là máu được thai bơm máu - bơm tới nuôi thai nhận máu là máu nghèo oxy, đi đến phần thấp của cơ thể thai nhận máu thông qua các động mạch chậu, tuy nhiên, đầu và phần cao của cơ thể lại được kém tưới máu nuôi dưỡng. Sự nuôi dưỡng máu theo kiểu không đồng đều đó có thể góp phần vào nguyên nhân làm xuất hiện nhiều bất thường cấu trúc ở thai nhi nhận máu (Van Allen và cs., 1983).

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân Ngô Thị H.Y., 25 tuổi, mang thai lần đầu tiên. Không có tiền sử bệnh lí về cá nhân và gia đình. Không có tiền sử bệnh lí về phía chồng. Sản phụ khám thai lần đầu tiên ở một bệnh viện lúc thai 8 tuần, không phát hiện gì bất thường. Sản phụ đi khám lần thứ hai vào ngày 11/08/2015 tại Phòng khám Sản Phụ khoa Bảo Tuyến, Đà Nẵng. Ghi nhận: tuổi thai 11 tuần 5 ngày. Khi khám lâm sàng, sản phụ không có triệu chứng và dấu chứng gì bất thường. Siêu âm phát hiện hình ảnh song thai một buồng ối.

Thai thứ nhất có hình dạng bình thường với CRL = 53,7mm, tương đương gần 12 tuần; BPD = 19,2mm, tương đương gần 12 tuần. Độ mờ da gáy 1,1mm, bình thường. Xương mũi (+). Tim thai: 163 lần/phút. Có đầy đủ đầu, mình và tứ chi; mặc dù với tuổi thai này chưa cho phép khảo sát một cách chi tiết hơn các cấu trúc của thai.

Thai thứ hai có hình dạng bất thường, dài 41,1mm, tương đương gần 11 tuần. Phần đầu thai là một cấu trúc bất thường, không có hình ảnh vòm sọ và khối xương mặt, mũi, xương hàm trên và dưới. Bên trong không thấy có cấu trúc não bình thường với các điểm mốc như đồi thị, vách gian não thất, thể chai, hai bán cầu não. Hai chi trên không thấy có đầy đủ các xương cánh tay và cẳng tay. Phần bàn tay cũng không thấy rõ. Phần ngực không thấy có tim thai. Phần bụng không thấy rõ được hình ảnh túi hơi dạ dày. Hai chi dưới có đầy đủ các xương đùi và cẳng chân nhưng bàn chân chưa rõ. Các cấu trúc nội tạng chưa phân định rõ. Phần cột sống từ đoạn ngực trở xuống có thấy rõ, trong khi đó, phần trên cột sống cho đến vùng chẩm không thấy rõ. Trong thai này có ghi nhận dòng máu chảy qua Doppler màu, mặc dù không có tim thai. Thai vẫn có những cử động toàn thân, phối hợp cả tay và chân. Biên độ cử động ít hơn thai thứ nhất. Chúng tôi đã ghi nhận lại được một số hình ảnh siêu âm của cả hai thai và đặc biệt là một đoạn video hình ảnh 3D của hai thai đang cử động.

Xét nghiệm Double test để tầm soát nguy cơ các bất thường nhiễm sắc thể cho kết quả nguy cơ rất thấp.

Với ghi nhận thai không có tim, chúng tôi xác định chẩn đoán đây là một trường hợp TRAP điển hình. Tuy nhiên, do chỉ mới ở tuổi thai 11 tuần nên chúng tôi chưa có cơ hội khảo sát đầy đủ hơn các cấu trúc bên trong thai một cách chi tiết hơn (Hình 2, 3).

Diễn tiến

Thai phụ được theo dõi và hẹn tái khám sau 2 tuần để làm rõ chẩn đoán hơn. Với tâm lý quá nặng nề và sợ hãi, thai phụ đến khám lần thứ hai tại phòng khám chúng tôi vào ngày 03/09/2015. Trong lần khám thứ hai này, chúng tôi đã ghi nhận được:

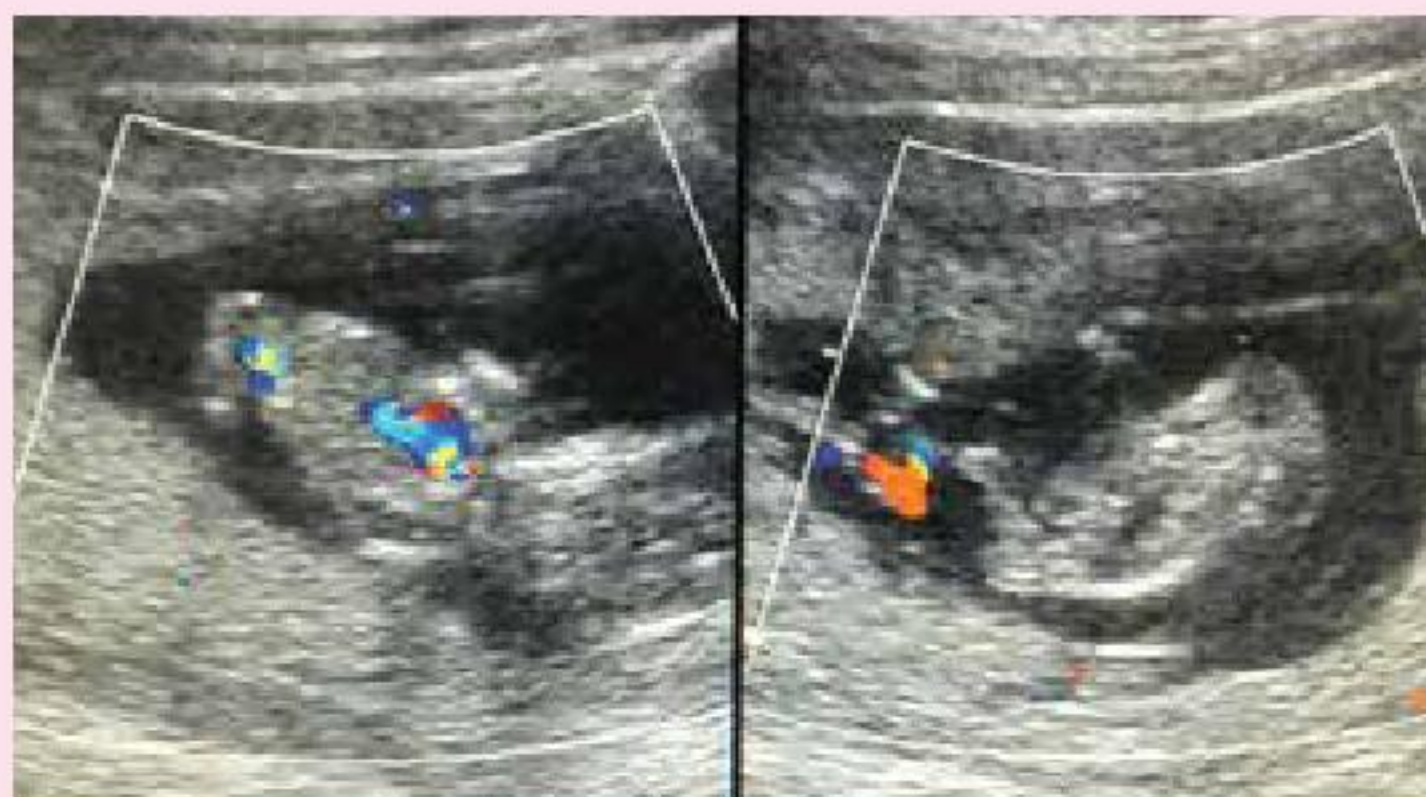
- Thai thứ nhất: CRL = 71mm, tương đương hơn 13 tuần. Có hiện tượng phù da đầu và da toàn thân, nơi phù nề nhiều nhất là 3,4mm. BPD = 24,8mm, tương đương hơn 13 tuần. FL = 13mm, tương đương gần 14 tuần. Thai nhi có đầy đủ hình ảnh các cơ quan nội tạng bên trong. Tuy nhiên, tim thai ngừng đập và không có cử động thai.
- Thai thứ hai: chiều dài thai 48mm. Vẫn không thấy có phần đầu thai rõ ràng, không có vòm sọ, mặc dù có xuất hiện một số xương ở vùng mặt. Hai bàn tay thai nhi vẫn không rõ ràng, mặc dù đã thấy được hai bàn chân. Thai này nhỏ hơn thai thứ nhất và cũng không còn dòng máu chảy nào bên trong cơ thể thai khi khảo sát siêu âm Doppler màu.
- Hai thai chung một buồng ối. Một bánh nhau bám đáy và thân mặt sau tử cung.

Kết luận: song thai một buồng ối, hai thai tử, tương đương khoảng hơn 13 tuần. Dị tật TRAP.

Biện pháp xử trí: cho sản phụ nhập viện để đưa thai ra. Quá trình chấm dứt thai kỳ đã được tiến hành một cách



Hình 2. Hình ảnh siêu âm 3D của song thai cùng buồng ối; trong đó, thai nhi TRAP (bên trái màn hình) không có đầu và chi trên rõ; thai nhi bình thường nằm bên phải màn hình, có đầu, mình và tứ chi



Hình 3. Thai nhi bơm máu (bên trái) cho thấy có tim hoạt động bình thường; thai nhi TRAP (bên phải) không thấy có tim nhưng vẫn có dòng máu bên trong

thuận lợi. Sản phụ xuất viện sau 3 ngày và sức khỏe ổn định (Hình 4, 5).

BÀN LUẬN

Về mặt chẩn đoán

Trường hợp này, chúng ta xác định được chẩn đoán nhờ ghi nhận được hình ảnh thai thứ hai không có tim – là một hình ảnh có tính chất đặc hiệu chẩn đoán. Tuy nhiên, với tuổi thai còn nhỏ lúc chẩn đoán xác định, chúng ta không có cơ hội xác định được thêm các yếu tố chẩn đoán khác như: ghi nhận được dòng chảy bất thường trong một / hai động mạch rốn thai và trong các mạch máu khác của thai như trong các trường hợp đã được các tác giả khác báo cáo ở những tuổi thai 22-24 tuần (Rohilla và cs., 2008; Chandramouly và Namitha, 2009) hoặc lớn hơn (Rohilla và cs., 2008).

Hình ảnh đầu thai và phần trên thai nhi phát triển không rõ ràng và không đầy đủ, cũng phù hợp với lý thuyết cơ chế bệnh sinh đã được biết.

Ngoài ra, trường hợp này còn có một chi tiết quan trọng khác để chẩn đoán xác định là song thai chung một

buồng ối (monoamniotic) – tức là song thai này phải chung một màng nuôi (monochorionic).

Khi sản phụ quay lại tái khám, chúng ta ghi nhận được dấu hiệu phù thai ở thai nhi thứ nhất – tức thai bom máu – dấu hiệu này phù hợp với biến chứng suy tim ở thai này, do tim thai đã phải làm việc một cách quá sức để bơm tưới máu cho cả hai thai. Tuy nhiên, cũng có thể dấu hiệu này là hình ảnh phù xuất hiện do thai nhi đã chết.

Do thực tế khó khăn chung tại các bệnh viện cũng như do thói quen của người Việt Nam, thường chúng ta không tiến hành giải phẫu tử thi để tìm hiểu thêm, làm rõ chẩn đoán, nhất là trong các trường hợp thai nhi tử lưu ở độ tuổi còn nhỏ, như trường hợp này. Thực tế thì công tác này chỉ nhằm mục đích nghiên cứu nhưng lại dễ mang lại hậu quả nặng nề về mặt tâm lý nên hầu như các bệnh viện đều không đặt ra. Bản thân bệnh nhân và gia đình cũng không đồng ý với việc ghi lại hình ảnh thai nhi sau khi chết.

Về nguyên nhân

Đây là một trường hợp dị tật bẩm sinh đặc thù, chỉ



Hình 4. Hình ảnh siêu âm 3D cho thấy thai nhi bình thường (nằm trên) và thai nhi TRAP (nằm dưới). Do cả hai thai đã tử nên các cấu trúc không còn thấy rõ trên siêu âm



Hình 5. Hình ảnh siêu âm 2D cho thấy phần đầu của thai nhi bình thường (bên trái) có hiện tượng phù nề da đầu và toàn bộ thai nhi TRAP (bên phải). Lưu ý, thai nhi TRAP không có đầu, không có vòm sọ

gặp trong song thai cùng màng nuôi, thường xuất hiện với tần suất rất thấp nên cho đến nay, chưa có tài liệu hướng đến nguyên nhân gây bệnh phù hợp. Các nghiên cứu trong y văn thế giới chưa cho thấy có mối liên quan nào được ghi nhận giữa dị tật này với bất kì tiền sử bệnh lí bất thường nào của mẹ hay của bố. Bệnh sử cá nhân và gia đình của sản phụ này cũng không có gì đặc biệt.

Trong trường hợp này, chúng tôi dự kiến chọc ối tiến hành khảo sát karyotype của thai nhi nhưng rất tiếc rằng cả hai thai đã tử lưu vào tuần thứ 15 nên không tiến hành được.

Về thái độ xử trí

Ở tuổi thai lớn hơn và khi đủ điều kiện cho phép (fetal therapy – LA), có thể tiến hành thủ thuật cắt dây rốn (umbilical cord ligation – UCL) ngay trong buồng tử cung để cắt đứt dòng chảy bất thường trong dây rốn của thai thứ hai, từ đó, cắt đứt việc cung cấp máu từ thai thứ nhất qua thai thứ hai, bảo đảm được cho thai nhi thứ nhất được phát triển bình thường (không phải bơm máu nuôi thai thứ hai). Thai thứ hai, vì không có tim nên không thể tồn tại ở ngoài buồng tử cung được, do đó, phẫu thuật này cắt đứt nguồn bơm máu cho thai, cũng đồng nghĩa với việc hi sinh thai thứ hai để cứu lấy thai thứ nhất một cách hợp lí. Thủ thuật này có thể được tiến hành dưới hướng dẫn đơn thuần của siêu âm hoặc có thể kết hợp siêu âm - nội soi trong buồng tử cung.

Gần đây, người ta còn áp dụng một số kĩ thuật tiên tiến hơn để điều trị như: laser therapy of the placental vessels (L-AAVV), laser umbilical cord occlusion (L-UCO) và radiofrequency ablation (RFA), nguyên lí chung của những phương pháp này là sử dụng nguồn năng lượng laser hoặc sóng cao tần để hủy bỏ các luồng thông bất thường tại vị trí dây rốn, bánh nhau hoặc các mạch máu của thai nhi TRAP.

Trong điều kiện Việt Nam, những kĩ thuật này hiện nay chưa được triển khai, ngay cả tại các trung tâm lớn, do đó, chúng ta chỉ có thể theo dõi thai kì chặt chẽ, phát hiện sớm các biến chứng đặc thù trên thai nhi (thai bơm máu) cũng như tình hình sức khỏe chung của sản phụ. Nếu thai kì vượt qua 16 tuần, có thể xem xét và tư vấn

cho sản phụ để họ có thể chọn lựa được hướng điều trị tối ưu, kể cả việc tìm đến các trung tâm lớn ở nước ngoài để xử trí. Nếu thai ngừng phát triển hoặc xuất hiện các biến chứng nặng trên thai bơm máu (ví dụ: phù thai), cũng có thể tư vấn cho bệnh nhân chấm dứt thai kì.

Trong trường hợp này, cả hai thai đã ngừng phát triển, tuổi thai tương đối nhỏ nên việc chấm dứt thai kì tương đối đơn giản và đã được tiến hành một cách suôn sẻ.

KẾT LUẬN

TRAP là một dị tật bẩm sinh hiếm gặp trong song thai, lại càng hiếm nếu tính chung trên tần suất mang thai trong cộng đồng. Nhờ có phương tiện siêu âm chẩn đoán sớm trong 3 tháng đầu thai kì, dị tật này có thể phát hiện được sớm hơn, mang lại nhiều cơ hội và nhiều thái độ xử trí phù hợp hơn.

Chúng tôi báo cáo trường hợp này và nghiên cứu y văn để góp thêm một phần kinh nghiệm chẩn đoán cho các đồng nghiệp là các bác sĩ sản phụ khoa và chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là những người chuyên làm siêu âm thai nhi. Hiện nay, nước ta chưa có điều kiện về cơ sở vật chất và kĩ thuật để làm phẫu thuật trong tử cung, có lẽ thái độ điều trị hợp lí nhất vẫn là theo dõi thai nhi, kiểm tra định kì một cách chủ động. Nếu có điều kiện, chúng ta có thể tư vấn cho bệnh nhân đến các trung tâm lớn trong và ngoài nước để được phẫu thuật can thiệp sớm, mang lại kết quả tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chandramouly M and Namitha (2009). Case series: TRAP sequence. Indian J Radiol Imaging; 19(1):81-83.
2. Gillim DL, Hendricks CH (1953). Holoacardius, review of the literature and case report. Obstet Gynecol; 2:647.
3. Rohilla Minakshi, Chopra Seema, Suri Vanita, Aggarwal Neelam, Vermani Nittin (2008). Acardiac-Acephalus Twins: A Report of 2 Cases and Review of Literature. Medscape J Med; 10(8):200.
4. Treatment for Acardiac Twins at LA Fetal Therapy in California <http://losangelesfetaltherapy.org/conditions/acardiac-twins.html>.
5. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH (1983). Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. Semin Perinatol; 7:285.
6. Van Gemert MJ, Van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP (2015). Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol; 103:641.



ĐIỀU TRỊ UNG THƯ KHÔNG NÊN TRÌ HOÃN TRONG LÚC MANG THAI

BS. CKII. Phan Thị Mai Hoa

Bệnh viện đa khoa Kiên Giang

TỔNG QUAN

Sự phát triển thai nhi là một quá trình phức tạp, nhiều yếu tố bên ngoài có thể tác động như: những thuốc gây dị dạng, rượu, thuốc lá, stress của mẹ, tình trạng dinh dưỡng. Trong số các phụ nữ bị ung thư, các yếu tố như: tình trạng sức khỏe của mẹ, các xét nghiệm để chẩn đoán, việc điều trị ung thư và tăng mức độ stress ở mẹ có thể ảnh hưởng không tốt lên sự phát triển của thai nhi. Những thai nhi bị phơi nhiễm với điều trị ung thư trong thai kỳ bởi những chất độc hại có thể ảnh hưởng đến sự phân chia của tế bào. Hóa chất dùng điều trị ung thư có thể xuyên qua nhau với mức độ khác nhau (Van Calsteren và cs., 2010a; Van Calsteren và cs., 2010b).

Hội nghị Ung thư Châu Âu năm 2015 (European Cancer

Congress – ECC) đã trình bày những số liệu mới cho thấy trẻ em bị phơi nhiễm ung thư của mẹ có sự phát triển bình thường ở 18 tháng và 36 tháng tuổi. Đặc biệt, hóa trị liệu không có một phản ứng bất lợi rõ ràng nào trên sự phát triển sau sinh hoặc trên nhận thức hay trên chức năng tim của trẻ. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng đứa trẻ sẽ chịu nguy cơ do sinh non hơn là do hóa chất, vì vậy, tránh sinh non là phần đáng quan tâm của các nhà sản khoa.

Ở Bỉ, nơi nghiên cứu được tiến hành trong 10 năm qua, đã có sự chuyển hướng trong điều trị. GS. Amant phát biểu rằng: “Các nhà ung thư hiện nay đã điều trị ung thư cho phụ nữ mang thai - Chúng tôi hi vọng rằng kết quả của nghiên cứu này được đăng trong NEJM (New England Journal of Medicine) sẽ gây ảnh hưởng cho các nhà ung

thu học trên toàn thế giới và đảm bảo an toàn khi điều trị ung thư trong thai kỳ, những quan điểm trước đây như chấm dứt thai kỳ trước khi điều trị hoặc phải trì hoãn điều trị ung thư vì đang mang thai sẽ không tồn tại nữa”.

Nghiên cứu trước đây được báo cáo trong Lancet Oncol (2012), GS. Amant và nhóm của ông đã nghiên cứu về ảnh hưởng của phơi nhiễm hóa trị của trẻ khi mẹ đang mang thai và được hóa trị cho thấy trẻ em bị phơi nhiễm với điều trị ung thư không kết hợp với bất thường về nhận thức và tim (Amant và cs., 2012).

Năm 2014, tại hội nghị của Hiệp hội Ung thư Châu Âu (European Society for Medical Oncology), GS. Amant đã trình bày kết quả của một nghiên cứu có nhóm chứng về kết cục phát triển tâm thần của những trẻ phơi nhiễm hóa trị trong tử cung. Một lần nữa, nghiên cứu chỉ ra rằng hóa trị không ảnh hưởng xấu đến sự phát triển thần kinh cũng như chức năng của tim.

Tuy nhiên, trong phần thảo luận tại hội nghị, TS. Hatem A Azim Jr làm việc ở Đại học Jules Bordet (Bỉ) phản bác việc sử dụng hóa trị trong quý đầu thai kỳ, theo ông nên chờ đến quý II. GS. Azim phát biểu “không nên gây sẩy thai trừ khi ung thư đang ở giai đoạn tiến triển và được phát hiện rất sớm trong thai kỳ” và “việc gây sinh non nên tránh trừ trường hợp các biến chứng đòi hỏi phải khởi phát chuyển dạ sớm”.

TRÌNH BÀY CHI TIẾT NGHIÊN CỨU MỚI

Kết quả của nghiên cứu mới nhất về kết cục thai nhi ở những bà mẹ được chẩn đoán ung thư trong lúc mang thai được đăng tải trên NEJM vào tháng 09/2015 (Amant và cs., 2015).

Một thiết kế nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu kết hợp với hồi cứu, có nhóm chứng, bắt cặp, đa trung tâm được thực hiện tại Bỉ, Netherlands, Ý và Cộng hòa Czech với nhóm nghiên cứu là những trẻ có mẹ được chẩn đoán ung thư trong khi mang thai có hay không được điều trị và nhóm

chúng là nhóm trẻ được sinh ra từ những bà mẹ khỏe mạnh không bị các biến chứng trong thai kỳ.

Dữ liệu trong nghiên cứu được kết hợp tiến cứu và hồi cứu tại đa trung tâm. Sự phối hợp thiết kế này bị giới hạn về việc giải thích kết quả vì được thực hiện bởi các test khác nhau ở những độ tuổi khác nhau (16,8 tháng tuổi đến 17,6 tháng tuổi). Do đó, nhóm nghiên cứu quyết định mở rộng đoàn hệ tiến cứu bao gồm chỉ những trẻ trong giai đoạn sớm (12-42 tháng tuổi), tiến hành đánh giá tình trạng sức khỏe tổng quát, sự phát triển về thể chất, nhận thức cũng như cấu trúc, chức năng của tim và so sánh kết quả này với nhóm chứng, bắt cặp với tỉ lệ 1:1.

Nghiên cứu được tiến hành 2 giai đoạn:

- Giai đoạn 2005-2011: mời phỏng vấn và thăm khám cho trẻ em trong nhóm phơi nhiễm, nhóm chứng tham gia nghiên cứu và được theo dõi đến 18 tháng tuổi.
- Giai đoạn 2012-2015: trẻ em trong 2 nhóm được mời tham dự với hai lứa tuổi 18 tháng và 36 tháng. Với những trẻ được thăm khám, đánh giá cả 2 giai đoạn (18 tháng và 36 tháng) sẽ gộp chung kết quả và đưa vào phân tích với nhóm chứng.

Bác sĩ nhi tổng quát và bác sĩ lâm sàng về thần kinh sẽ tham gia thăm khám trẻ, bố mẹ trẻ sẽ hoàn tất bộ câu hỏi về sức khỏe đã được thiết kế sẵn.

Đánh giá sự phát triển nhận thức của trẻ ở cả 2 nhóm được thực hiện dựa vào thang điểm Bayley về phát triển của trẻ em. Điểm chuẩn của test này thay đổi 50-150 với điểm số trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) là 100 ± 15 , trên 150 điểm chỉ sự phát triển nhận thức cực tốt và dưới 85 điểm chỉ sự phát triển nhận thức bị trì trệ.

Việc đánh giá tim được thực hiện ở 36 tháng tuổi nhằm tránh phải sử dụng thuốc an thần khi thực hiện khảo sát.

Để đảm bảo sự an toàn cho trẻ, tất cả các chu kỳ điều trị hóa chất trong nhóm nghiên cứu đều được thực hiện sau quý đầu của thai kỳ vì sự hình thành các cơ quan xảy ra trong vòng 10 tuần đầu của thai kỳ.

Trong nghiên cứu đa trung tâm có nhóm chứng, tiến cứu này bao gồm 129 trẻ trong nhóm nghiên cứu và 129 trẻ trong nhóm chứng. Mặc dù tần suất sinh non trong nhóm phơi nhiễm điều trị ung thư trước sinh cao (61,2%), sự phát triển của những đứa trẻ này ở tuổi trung vị 22 tháng là bình thường so với tuổi thai lúc sinh. Trong phân tích nhóm phụ (subgroup), sự phát triển của 96 trẻ phơi nhiễm với hóa trị và 11 trẻ phơi nhiễm với xạ trị thì không khác biệt có ý nghĩa so với những trẻ em trong nhóm chứng.

Vấn đề sức khỏe và kết cục về nhận thức cũng không khác biệt giữa 2 nhóm và kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu trước (Avilés và Neri, 2001; Amant và cs., 2012). Kết cục về nhận thức dường như không liên quan đến số chu kỳ điều trị hóa chất. Cũng vậy, những ảnh hưởng xấu trên sự phát triển về nhận thức do sinh non cũng được xác nhận và cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa với nhóm chứng.

Trẻ nhẹ cân so với tuổi thai trong nhóm có mẹ được điều trị ung thư trong thai kỳ cao hơn so với nhóm chứng (22,0% so với 15,2%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Tim trẻ được đánh giá lúc 36 tháng tuổi, nhóm nghiên cứu đã tiến hành đo lường qui ước về chức năng tâm thu, tâm trương, Doppler mô và đo vận động cơ tim (measurements of systolic and diastolic function and tissue Doppler velocities and myocardial strain measurements), kết quả là nằm trong giới hạn bình thường và không khác biệt so với nhóm chứng. Phân tích 26 trẻ phơi nhiễm với anthracycline trong thai kỳ cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm.

Tác giả kết luận: những trẻ em trong nhóm phơi nhiễm với ung thư và sự kết hợp với stress, những chẩn đoán bằng hình ảnh học và điều trị có phát triển bình thường trong khi thăm khám đánh giá ở tuổi thai 18 tháng, 36 tháng hoặc cả hai. Đặc biệt, hóa trị không có tác động xấu trên sự trưởng thành sau sinh, trên sự nhận thức cũng như trên chức năng của tim. Số liệu của nghiên cứu gợi ý khi chẩn đoán ung thư trong lúc mang thai

không cần thiết phải chấm dứt thai kỳ. Tuy nhiên, việc cẩn thận luôn luôn cần thiết, điều trị ung thư nên được thực hiện vào quý II hoặc trễ hơn, có thể không gây hại cho thai nhi. Phụ nữ mang thai cần được thông báo những nguy cơ sinh non cao hơn trong nhóm dân số chung, nhưng trong số trẻ sinh non thì những vấn đề nguy hiểm cũng không khác gì so với những trẻ sinh non từ các bà mẹ hoàn toàn khỏe mạnh.

Hạn chế của nghiên cứu này là: (1) không thể ngoại suy cho tất cả các loại hóa chất sử dụng điều trị ung thư, đặc biệt là các thuốc nhắm đích mới (new targeted drugs); (2) thời gian theo dõi còn quá ngắn để đánh giá những vấn đề độc hại lâu dài trên tim cũng như trên nhận thức của hệ thần kinh mà những vấn đề này có thể sẽ xuất hiện muộn hơn trong cuộc đời của trẻ.

KẾT LUẬN

Với kết quả nghiên cứu này, hi vọng các nhà phụ khoa cũng như các bác sĩ ung thư sẽ thay đổi quan điểm trước đây như chấm dứt thai kỳ trước khi điều trị hoặc phải trì hoãn điều trị ung thư vì đang mang thai, có thể an tâm điều trị ung thư ngay trong lúc mang thai. Tuy nhiên, nếu cần thiết điều trị thì nên đợi đến quý II hoặc sau đó để đảm bảo an toàn cho thai nhi. Kết cục xấu trên trẻ em về nhận thức do sinh non không liên quan đến việc điều trị ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ et al. (2012). Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*; 13:256-264.
2. Amant Frédéric, Vandenbroucke Tineke, Verheecke Magali et al. (2015). Pediatric Outcome After Maternal Cancer Diagnosed During Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, September 28, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1508913.
3. Avilés A, Neri N (2001). Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*; 2:173-177.
4. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J et al. (2010b). Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol*; 119:594-600.
5. Van Calsteren K, Verbesselt R, Devlieger R et al. (2010a). Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer*; 20:1456-1464.



PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ XOẮN PHẦN PHỤ TRONG 3 THÁNG ĐẦU THAI KÌ

BS. CKII. Nguyễn Duy Linh

Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

GIỚI THIỆU

Xoắn phần phụ là tình trạng xoắn buồng trứng và / hoặc vòi trứng quanh dây chằng giữ chúng. Đây là một cấp cứu phụ khoa không thường gặp với tỉ lệ chỉ khoảng 2,7%, trong đó, 80% xảy ra ở độ tuổi sinh sản. Xoắn phần phụ hiếm khi xảy ra trong thai kì, với tỉ lệ chỉ 1/5.000 thai kì. Hầu hết xoắn phần phụ hay xảy ra trong tam cá nguyệt (TCN) thứ nhất và trong giai đoạn hậu sản. Việc chẩn đoán sớm và can thiệp kịp thời sẽ giúp cho tiên lượng của mẹ và thai nhi tốt hơn. Chính vì vậy, nên nghĩ đến khả năng bị xoắn phần phụ trong những trường hợp đau bụng cấp diễn ra trong thai kì.

Ngày nay, với sự phát triển của kĩ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), việc kích thích buồng trứng được thực hiện thường xuyên hơn nhằm thu thập được nhiều

trứng hơn. Tuy nhiên, chúng lại tiềm ẩn nguy cơ quá kích buồng trứng (OHSS) và có thể là xoắn phần phụ (Tsai và Kuo, 2015).

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân 33 tuổi, vào viện vì đau bụng đột ngột vùng hố chậu phải cách nhập viện 2 giờ, đau liên tục kèm theo buồn nôn, không nôn ói, không sốt. Khám lâm sàng có phản ứng phúc mạc vùng hố chậu (P). Tiền sử bệnh nhân được làm IVF cách nhập viện 1 tháng. Siêu âm phát hiện tử cung có 1 túi thai khoảng 6 tuần, đã có phôi thai kích thước # 3mm nhưng chưa thấy tim thai, buồng trứng (P) kích thước # 6cm, buồng trứng (T) # 3x4cm. Giảm tuổi máu buồng trứng (P). Bạch cầu tăng 12.060, bạch cầu đa nhân trung tính 88%. Bệnh nhân được chẩn đoán xoắn buồng trứng (P) và được chỉ định nội soi ổ bụng chẩn

đoán. Kết quả phẫu thuật thấy buồng trứng và vòi trứng (P) xoắn 3 vòng, thiếu máu, hoại tử đen, có ít dịch nâu đen ở hố đại tràng (P). Bệnh nhân được xử trí cắt phần phụ (P) và lấy bệnh phẩm qua lỗ trocar hông (T). Bệnh nhân được sử dụng progesterone liên tục giai đoạn hậu phẫu và được xuất viện sau mổ 2 ngày (Hình 1).

BÀN LUẬN

Xoắn phần phụ là một bệnh lý cấp cứu phụ khoa không thường gặp, chiếm tỉ lệ khoảng 3% các cấp cứu phụ khoa (Weitzman và DiLuigi, 2008). Tỉ lệ này lại càng ít hơn trong thai kỳ. Tần suất xảy ra cao nhất trong TCN I, rất hiếm khi xảy ra trong TCN II và hầu như không xảy ra trong TCN III. Khoảng 60% xoắn phần phụ xảy ra giai đoạn 10-17 tuần, chỉ có 5,9% xảy ra sau 20 tuần (Yen và Lin, 2009). Trong TCN I, sau khi thực hiện IVF, xoắn phần phụ nên được nghĩ đến cho tất cả những trường hợp đau bụng cấp tính bởi vì bệnh lý này có thể ảnh hưởng nguy hiểm đến cả mẹ và thai nhi. Việc chẩn đoán nhanh và xử trí kịp thời là rất quan trọng. Xoắn phần phụ (P) thường gặp hơn (T), do dây chằng tử cung buồng trứng dài hơn và do bên trái có đại tràng Sigma cản trở nên bên trái ít bị xoắn hơn (Tsai và Kuo, 2015).

Các yếu tố nguy cơ của xoắn phần phụ, bao gồm: *buồng trứng tăng kích thước, khối u buồng trứng, OHSS, tiền sử bị xoắn buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, tiền sử phẫu thuật vùng bụng trước đây và có thai* (Yen và Lin, 2009; Smith và Oskowitz, 2010). Buồng trứng có kích thước 6-8cm có nguy cơ bị xoắn nhiều hơn những kích

thước khác (Yen và Lin, 2009; Tsai và Kuo, 2015).

Tần suất xoắn phần phụ trên bệnh nhân IVF trong khoảng 0,025-0,2% (Bodri và Guillén, 2008; Smith và Oskowitz, 2010). Nguy cơ này gia tăng khi bệnh nhân có OHSS hay có thai (nhất là trong OHSS, do lúc này, kích thước buồng trứng to và có dịch trong ổ bụng) (Tsai và Kuo, 2015).

Khi phần phụ bị xoắn, máu nuôi đến phần phụ bị giảm, đầu tiên là ứ máu ở tĩnh mạch, tiếp theo là máu ở động mạch bị cản trở và gây ra tình trạng phù nề. Khi xoắn xảy ra hoàn toàn, nghi ngờ tình trạng hoại tử xuất huyết thì việc điều trị bằng phẫu thuật là cần thiết (Arena và cs., 2009).

Triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu của xoắn phần phụ không chuyên biệt, nhưng có thể có những dấu hiệu: *đau bụng vùng chậu, buồn nôn, nôn ói và tăng bạch cầu*. Như trong báo cáo của Rana Karayalçın, triệu chứng đau bụng dưới xảy ra ở 91,6% bệnh nhân; buồn nôn, nôn ói 80,5% và bạch cầu tăng ở 75% bệnh nhân (Karayalçın và Özcan, 2011). Những dấu hiệu trên cũng có thể gặp trong các bệnh lý: *viêm ruột thừa cấp, thai ngoài tử cung, viêm vòi trứng cấp, áp xe phần phụ, vỡ nang buồng trứng, u xơ tử cung thoái hóa, sỏi niệu quản, tắc hay thủng ruột non...* (Sidiropoulou và Setúbal, 2014). Chính vì vậy, phải chẩn đoán phân biệt một cách cẩn thận để đưa ra quyết định chính xác và kịp thời.

Siêu âm Doppler buồng trứng là phương tiện rất hữu ích trong việc chẩn đoán bệnh, giúp đánh giá lưu lượng tưới máu buồng trứng. Nếu không có tưới máu tĩnh mạch và động mạch thì nên nghĩ đến buồng trứng đã hoại tử (Arena và cs., 2009; Smorgick và Pansky, 2009). Tuy nhiên, trong một báo cáo cho thấy rằng có đến 60% buồng trứng có tưới máu bình thường trên siêu âm Doppler trong những trường hợp xoắn buồng trứng đã được phẫu thuật (Peña và Ufberg, 2000). Chính vì vậy, khi buồng trứng vẫn còn được tưới máu đầy đủ, cũng không được loại trừ xoắn buồng trứng một khi triệu chứng lâm sàng có nghi ngờ cao (Karayalçın và Özcan, 2011).

Điều trị bảo tồn là một lựa chọn cho những bệnh nhân



Hình 1. Phần phụ (P) thiếu máu nuôi và hoại tử đen

có khối u phần phụ trong thai kì. Tuy nhiên, can thiệp bằng phẫu thuật được lựa chọn một khi nghĩ đến tình trạng xoắn buồng trứng. Trước đây, việc điều trị cắt buồng trứng thường qui được thực hiện, thậm chí khi không có dấu hiệu thiếu máu nhằm ngăn chặn tình trạng thuyên tắc gây ra khi bị tháo xoắn. Ngày nay, việc tháo xoắn được xem là an toàn nếu như quan sát thấy buồng trứng không có dấu hiệu thiếu máu và hoại tử (Carley và Klingele, 2002). Thời gian để can thiệp phẫu thuật tốt nhất là trong vòng 24 giờ khi có được chẩn đoán. Điều trị bằng phẫu thuật nội soi tốt hơn mổ mở trong giai đoạn sớm của thai kì do ít đau hơn, vết thương nhỏ hơn, nằm viện ngắn hơn và thời gian hồi phục nhanh hơn (Chang và Yen, 2011).

Khi can thiệp phẫu thuật nội soi, điều quan trọng là phải cẩn thận khi đặt trocar vì có thể gây tổn thương tử cung, do lúc này tử cung lớn hơn so với bình thường. Mặc dù các nghiên cứu trước đây thấy rằng phẫu thuật nội soi an toàn cho cả mẹ và thai nhi, tuy nhiên khi phẫu thuật, nên tránh bơm CO₂ làm tăng áp lực ổ bụng quá mức vì có thể làm giảm tưới máu tử cung, nên chỉnh áp lực ổ bụng vừa đủ để phẫu thuật. Sau phẫu thuật, sử dụng thuốc giảm co thường qui không được khuyến cáo. Nếu thực hiện phẫu thuật cắt buồng trứng thì nên tiếp tục bổ sung progesterone cho đến khi thai được 12 tuần (Tsai và Kuo, 2015).

Trong báo cáo của Oelsner G với 102 trường hợp xoắn buồng trứng, tỉ lệ xoắn tái phát chiếm 4,9% trên những trường hợp đã được tháo xoắn (Oelsner, 2003). Để phòng ngừa bị xoắn buồng trứng tái phát, Djavadian

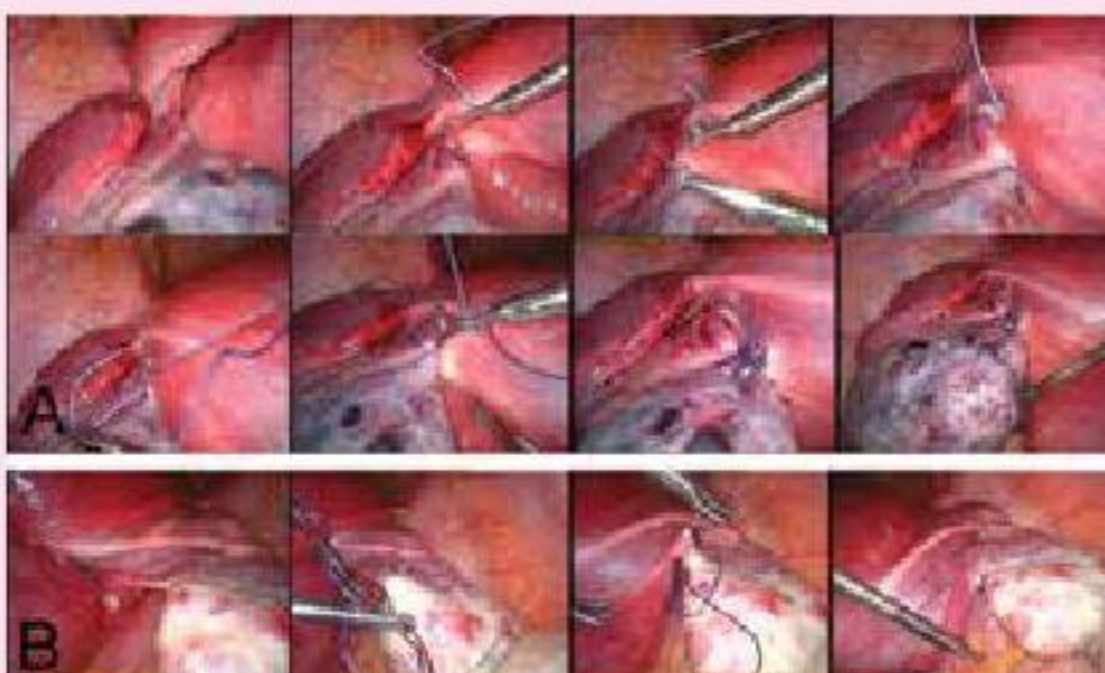
D thực hiện phẫu thuật khâu gắn dây chằng tử cung buồng trứng qua nội soi bằng cách khâu cố định đầu gần và đầu xa của dây chằng (Djavadian và cs., 2004).

KẾT LUẬN

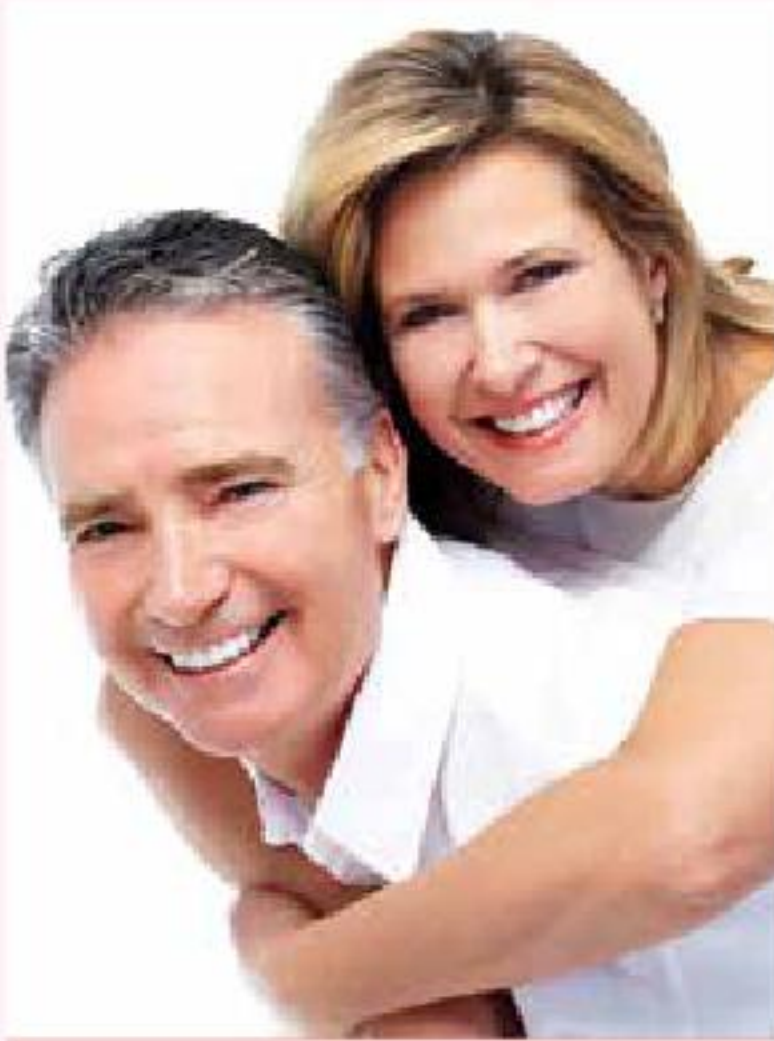
Chẩn đoán sớm và can thiệp bằng phẫu thuật khi buồng trứng xoắn là cách duy nhất để ngăn ngừa các biến chứng và bảo tồn thai kì. Việc điều trị bằng phẫu thuật nội soi trong thai kì sớm không gây hại cho thai nhi và nên được khuyến khích, một khi chẩn đoán được xác định. Việc trì hoãn phẫu thuật có thể gây ra tình trạng nhiễm trùng và nguy hiểm đến cả mẹ lẫn thai nhi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arena S, Canonico S, Luzi G (2009). Ovarian torsion in in vitro fertilization-induced twin pregnancy: combination of Doppler ultrasound and laparoscopy in diagnosis and treatment can quickly solve the case. *Fertil Steril*; Vol.92, No.4,1496.e9-e13.
2. Bodri D, Guillén JJ (2008). Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4,052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online*; Vol.17, No.2,237-243.
3. Carley ME, Klingele CL (2002). Laparoscopy versus laparotomy in the management of benign unilateral adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*; Vol.9, No.3,321-326.
4. Chang SD, Yen CF (2011). Surgical intervention for maternal ovarian torsion in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*; Vol.50, No.4,458-462.
5. Djavadian D, Braendle W and Jaenicke F (2004). Laparoscopic oophoropexy for the treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: case report and review. *Fertil Steril*; Vol.82, No.4,933-936.
6. Karayalçın R, Özcan S (2011). Conservative laparoscopic management of adnexal torsion. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*; Vol.12, No.1,4-8.
7. Oelsner G (2003). Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod*; Vol.18, No.12,2599-2602.
8. Peña JE, Ufberg D (2000). Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril*; Vol.73, No.5,1047-1050.
9. Sidiropoulou Z and Setúbal A (2014). Acute abdomen in pregnancy due to isolated Fallopian tube torsion: The laparoscopic treatment of a rare case. *World J Clin cases*; Vol.2, No.11,724-727.
10. Smith LP, Oskowitz SP (2010). IVF and embryo development subsequent to ovarian torsion occurring during the resumption of meiosis. *Reprod Biomed Online*; Vol.21, No.3,418-421.
11. Smorgick N, Pansky M (2009). The clinical characteristics and sonographic findings of maternal ovarian torsion in pregnancy. *Fertil Steril*; Vol.92, No.6,1983-1987.
12. Tsai HC, Kuo TN (2015). Acute abdomen in early pregnancy due to ovarian torsion following successful in vitro fertilization treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol*; Vol.54, No.4,438-441.
13. Weitzman VN, DiLuigi AJ (2008). Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril*; Vol.90, No.5.
14. Yen CF, Lin SL (2009). Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril*; Vol.91, No.5,1895-1902.



Hình 2. Phẫu thuật cố định buồng trứng và phần phụ bị xoắn qua nội soi (Djavadian và cs., 2004)



TRÁNH THAI Ở TUỔI TIỀN MÃN KINH

BS. Nguyễn Thị Thủy

Bệnh viện đa khoa Tây Ninh

Mặc dù khả năng sinh sản giảm đi đáng kể ở tuổi tiền mãn kinh, phụ nữ không được bảo vệ toàn diện với vấn đề có thai ngoài ý muốn cho đến tuổi mãn kinh – tức là sau 12 tháng kể từ lần hành kinh cuối cùng. Điều này có nghĩa là nếu có vài tháng hành kinh thì phụ nữ tiền mãn kinh vẫn có thể có thai bình thường. Tại Scotland vào năm 2008, tỉ lệ phá thai của phụ nữ trên 40 tuổi là 2,2/1.000 phụ nữ. Ở Anh và xứ Wales, ở phụ nữ trong khoảng 40-44 tuổi, tỉ lệ phá thai ngoài ý muốn là 4/1.000 ($n = 7.663$), tương đương với tỉ lệ phụ nữ mang thai dưới 16 tuổi. Trong một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy mang thai ở tuổi trên 40 có liên quan đến: nhau bong non, sinh non, trẻ nhẹ cân và tử vong chu sinh cao.

Do đó, phụ nữ trong độ tuổi tiền mãn kinh cần có một biện pháp tránh thai hiệu quả, an toàn, thích hợp, kiểm soát được việc có thai cho đến thời kỳ mãn kinh, nếu như không muốn mang thai ở tuổi trung niên.

Nhiều phương pháp tránh thai có thể được khuyến cáo như:

- Nội tiết tố: thuốc tránh thai nội tiết tố đường uống (oral contraceptives – OCs) như thuốc ngừa thai phối hợp estrogen - progesterone hoặc thuốc ngừa thai progesterone đơn thuần. Tránh thai nội tiết không phải đường uống như: thuốc tiêm, miếng dán hoặc vòng đặt âm đạo.



- Dụng cụ tử cung có hoặc không có chứa nội tiết tố: trong 3-6 tháng đầu sử dụng, có thể có ra máu rỉ giọt, ra kinh nhiều hơn và đau bụng hơn. Một nghiên cứu vào năm 2011 so sánh ảnh hưởng của dụng cụ tử cung có chứa nội tiết tố levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) với việc chỉ sử dụng progesterone đường toàn thân ở những phụ nữ đang dùng liệu pháp estrogen thay thế cho thấy LNG-IUS cho hiệu quả giảm tỉ lệ tăng sinh nội mạc tử cung và thuyên giảm các triệu chứng của thời kỳ mãn kinh một cách hiệu quả hơn.
- Triệt sản (thắt ống dẫn trứng hoặc cắt ống dẫn trứng hoặc thắt ống dẫn tinh ở nam giới).
- Phương pháp barrier (màng ngăn + thuốc diệt tinh trùng, thuốc diệt tinh trùng, bao cao su nam và nữ): nhiều khuyến cáo rằng sử dụng thường xuyên và đúng cách phương pháp barrier có thể đạt 95-98% hiệu quả ngừa thai.

Kế hoạch gia đình (phương pháp nhịp sinh học – the rhythm method) không được khuyến cáo cho phụ nữ tiền mãn kinh vì chu kỳ kinh nguyệt không đều làm việc dự đoán thời điểm rụng trứng khó khăn. Ngừa thai khẩn cấp cũng có thể dùng khi một biện pháp sử dụng thấy không an toàn, tuy nhiên, nó không được khuyến cáo sử dụng thường xuyên. Luôn ghi nhớ rằng chỉ có một biện pháp tránh thai ngừa được bệnh HIV và các bệnh lây truyền qua đường tình dục là bao cao su.

Năm 2008-2009, dữ liệu được cung cấp từ cục thống kê

quốc gia khi khảo sát phụ nữ 40-49 tuổi sử dụng ít nhất một phương pháp ngừa thai, cho kết quả 4 phương pháp được sử dụng nhiều nhất là: triệt sản, viên uống tránh thai, bao cao su nam và dụng cụ tử cung. Nhiều khuyến cáo cho rằng nên sử dụng kết hợp tránh thai bằng nội tiết, bao gồm: thuốc viên uống tránh thai kết hợp với miếng dán tránh thai và vòng đặt âm đạo (combined hormonal contraception – CHC).

Một vài điều cần lưu ý khi sử dụng thuốc tránh thai nội tiết ở phụ nữ tiền mãn kinh như sau:

- Thuốc uống tránh thai nội tiết có thể có một số lợi ích ngoài tác dụng ngừa thai và thường dùng đường uống.
- Ngoài một số lợi ích mang lại, thuốc tránh thai nội tiết ở phụ nữ tiền mãn kinh có liên quan đến nguy cơ gia tăng cục máu đông và nguy cơ đau tim, đột quỵ, ung thư vú. Năm 2002, một nghiên cứu lớn được công bố tại Hoa Kỳ về nguy cơ ung thư vú xảy ra khi dùng thuốc tránh thai kết hợp đường uống ở phụ nữ quanh tuổi mãn kinh cho thấy không có mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc và nguy cơ ung thư cho đến 64 tuổi. Mặc dù vậy, nhiều nghiên cứu nhỏ hơn lại cho thấy có mối liên quan nên vấn đề này vẫn còn đang tranh cãi.
- Phụ nữ tiền mãn kinh không nên sử dụng biện pháp tránh thai chứa estrogen, nếu đang hút thuốc lá hoặc có tiền sử có khối u phụ thuộc estrogen, bệnh tim, tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc cục máu đông. Tránh thai nội tiết an toàn cho những phụ nữ trên 35 tuổi mà không có hút thuốc lá.
- Thuốc tránh thai nội tiết có thể che lấp các dấu hiệu của thời kỳ mãn kinh như kinh nguyệt không đều, nên khó nhận biết được thời điểm khi mãn kinh.
- Sử dụng bất kỳ loại thuốc tránh thai kết hợp estrogen - progesterone sẽ dẫn đến hậu quả ra máu kinh nguyệt rỉ rả, ngay cả sau khi mãn kinh.
- Một số nhà nghiên cứu cho rằng nên ngừng sử dụng thuốc tránh thai nội tiết ở phụ nữ lúc 51 tuổi (tuổi mãn kinh trung bình) hoặc một số nhà lâm sàng khác đề nghị ở tuổi 55. Tuy nhiên, chiến lược này không phải lúc nào cũng thích hợp, vì không phải phụ nữ



nào cũng mãn kinh ở cùng thời điểm và vẫn cần phải kiểm soát việc có thai.

Lợi ích ngoài tác dụng ngừa thai của thuốc tránh thai nội tiết sử dụng ở phụ nữ tiền mãn kinh:

- Kinh nguyệt điều hòa hơn.
- Lượng máu kinh giảm hơn (làm giảm tỉ lệ thiếu máu do thiếu sắt).
- Giảm đau bụng trong lúc hành kinh hơn.
- Giảm nguy cơ ung thư buồng trứng và ung thư tử cung: trong nhiều nghiên cứu cho thấy rằng khi sử dụng thuốc tránh thai nội tiết, nguy cơ chết vì ung thư buồng trứng hoặc ung thư nội mạc tử cung giảm đi rõ rệt, nghiên cứu cũng kết luận rằng khi sử dụng thuốc tránh thai nội tiết ở tuổi tiền mãn kinh, sẽ giảm tỉ lệ mắc u nang buồng trứng, khối u buồng trứng và có tác dụng bảo vệ suốt 15 năm hoặc hơn sau khi ngừng thuốc.
- Giảm cơn nóng bừng mặt cổ: nhiều nghiên cứu nhỏ đã cho thấy rằng phụ nữ > 45 tuổi cảm thấy hài lòng khi sử dụng OCs vì có tác dụng giảm hẳn cơn nóng bừng lên đến 90%.
- Duy trì mật độ chắc khỏe của xương: đã có nhiều khuyến cáo cho thấy sử dụng OCs giúp giảm sự thoái hóa của các xương, giúp bảo quản mật độ khoáng của xương (bone mineral density – BMD) ở phụ nữ quanh tuổi mãn kinh. Một nghiên cứu gần đây tại Thụy Điển cho thấy sử dụng OCs ở những phụ nữ sau 40 tuổi sẽ giảm nguy cơ gãy cổ xương đùi hông lên đến 30% so với phụ nữ không dùng thuốc. Trong một phân tích

gộp từ 13 nghiên cứu về sử dụng OCs liều thấp và BMD, 9 kết quả cho thấy có hiệu quả tích cực của OCs trên BMD và 4 kết quả không có mối liên quan, không có nghiên cứu nào cho thấy giảm BMD với việc sử dụng OCs. Tác dụng của estrogen trên xương có liên quan đến liều lượng sử dụng, liều tối ưu là 25-35mcg ethinyl estradiol hoặc tương đương.

- Cải thiện vấn đề mụn trứng cá (thường bùng phát xung quanh thời kì mãn kinh).

Liều dùng của thuốc tránh thai chứa progesterone đơn thuần ở phụ nữ > 40 tuổi: đường uống với progesterone dạng micronized là 200mg lúc ngủ, trong 12 ngày hoặc medroxyprogesterone acetate 5-10 mg/ngày hoặc norethindrone acetate 5mg trong 14 ngày mỗi tháng.

Liều estrogen: bắt đầu với miếng dán thường là 100 mcg/ngày hoặc estradiol đường uống thường là 2 mg/ngày. Liều này tương đương với 1,25mg estrogen liên hợp hay khoảng 10mcg ethinyl estradiol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ISD Scotland National Statistics (2009). Abortion Statistics Year Ending December 2008. <http://www.isdscotland.org/isd/1918.html>.
2. Kuohong W, Borgatta L, Stubblefield P (2000). Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception*; 61(2):77-82.
3. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL et al. (2015). Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health (Larchmt)*; 24:3.
4. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 4th edition. The North American Menopause Society.
5. Office for National Statistics. Contraception and Sexual Health 2008/2009.2009.http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_health/contra2008-9.pdf.
6. Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM, Nelson ZC, Wernli KJ, Li W, Thomas DB (2009). Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer Causes Control*; 20:27-35.
7. Wan YL, Holland C (2011). The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Climacteric*; 14:622.
8. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M (2009). Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*; 2:CD002120. (Update in Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD002120).



CẬP NHẬT VỀ CHĂM SÓC THIẾT YẾU SAU SINH

ThS. Nguyễn Thảo Quyên

Đại học Y Dược TP HCM

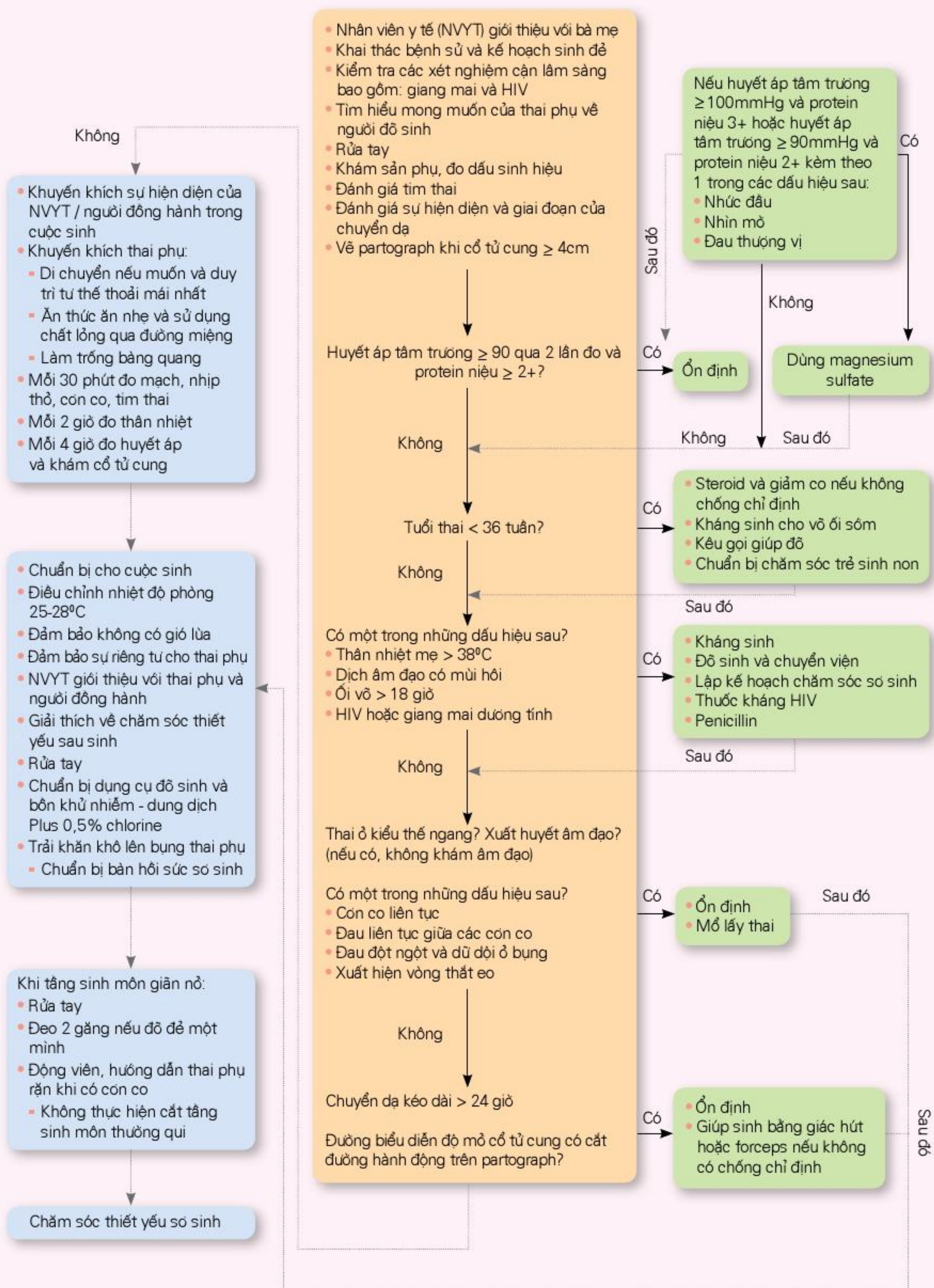
Khu vực Tây Thái Bình Dương gồm 37 quốc gia, trong đó có Việt Nam. Trong số 1,8 triệu người ở khu vực này, có 21 triệu người (91,8%) được tiếp cận với dịch vụ y tế và người đỡ đẻ có kỹ năng, còn hơn 2 triệu người (8,2%) không có được cơ hội trên (WHO, 2013).

Phụ nữ và trẻ em là những đối tượng dễ gặp rủi ro nhất trong quá trình chuyển dạ, sinh đẻ và hậu sản. Cứ mỗi 2 phút, có một trẻ sơ sinh tử vong trên thế giới. Năm 2012, có 231.000 trẻ sơ sinh chết trong vòng 28 ngày đầu sau sinh. Tỷ lệ tử vong sơ sinh (trên 1.000 ca sinh sống) ở Lào là 27, Campuchia là 18, Philippines là 14, Việt Nam là 12 và Trung Quốc là 9. Tử vong sơ sinh chiếm 55% số ca tử vong trẻ em dưới 5 tuổi.

Khoảng 2/3 tử vong sơ sinh xảy ra trong vòng 3 ngày

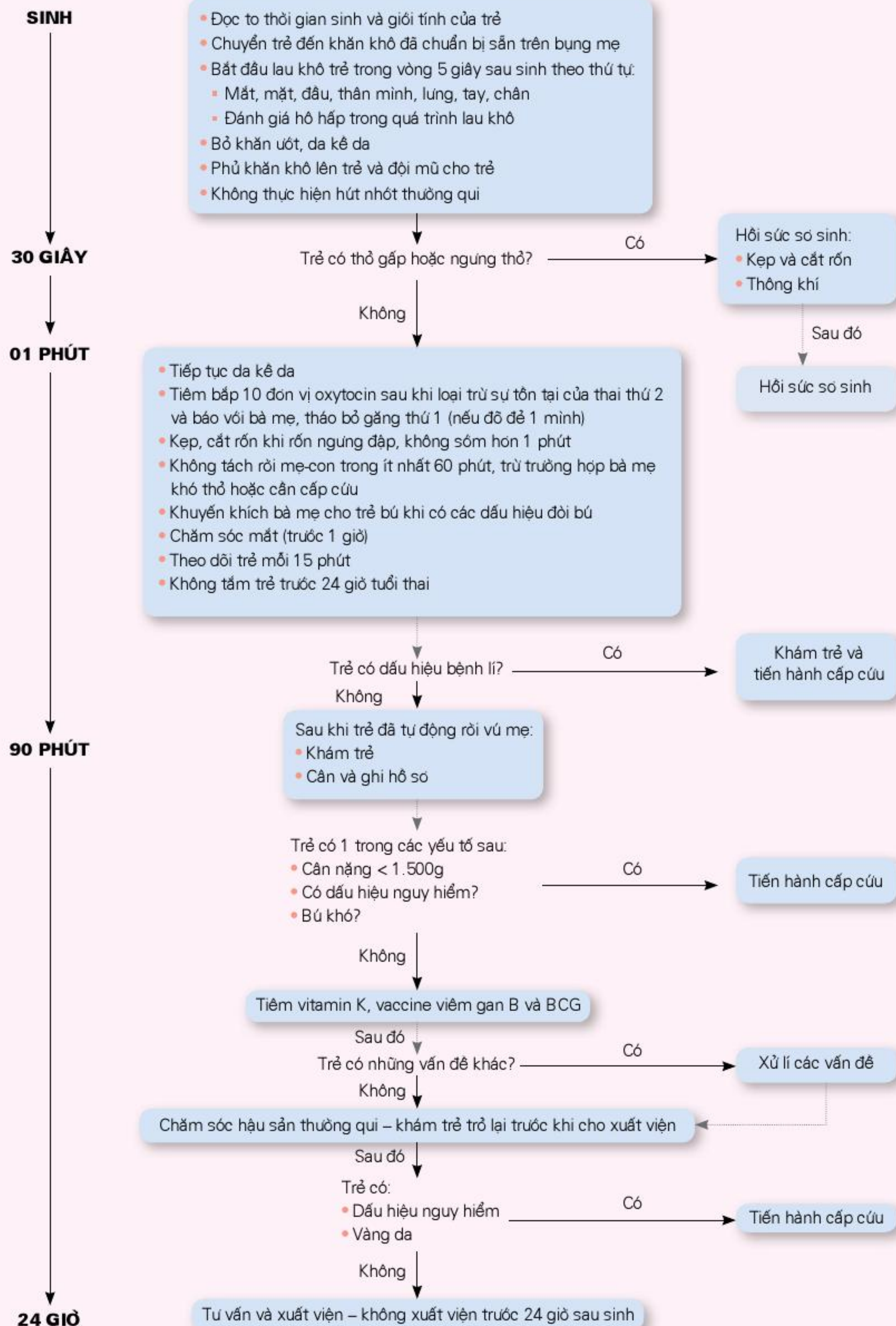
đầu sau sinh do những biến chứng của sinh non, cân nặng thấp, sinh ngạt và nhiễm trùng sơ sinh. Rất nhiều ca tử vong này có thể phòng ngừa được bằng những hành động đơn giản. Bằng chứng khoa học đã chỉ ra rằng dự phòng tử vong sơ sinh là khả thi với việc cung cấp chăm sóc thường quy chất lượng cao không chỉ tập trung vào thời gian hậu sản, mà ở cả thời điểm chuyển dạ và sinh (Obara và Sobel, 2014). Một điều quan trọng là dù ở những nơi thai phụ có thể tiếp cận với dịch vụ y tế và người đỡ đẻ có kỹ năng, chất lượng của những chăm sóc thiết yếu cần phải được đảm bảo trong những thời khắc quan trọng.

Nhiều chiến lược đã được xây dựng để cải thiện tình trạng trên như "Every Newborn: An Action Plan to End Preventable Deaths (2014)" (Hành động để kết thúc



Sơ đồ 1. Chuẩn bị cho chuyển dạ

(Nguồn: World Health Organization (2014). Early essential newborn care - clinical practice pocket guide)



Sơ đồ 2. Chăm sóc thiết yếu sau sinh

(Nguồn: World Health Organization (2014). Early essential newborn care - clinical practice pocket guide)

những cái chết có thể phòng ngừa được cho tất cả sơ sinh) và Action Plan for Healthy Newborn Infants in the Western Pacific Region (2014-2020) (Kế hoạch hành động cho trẻ khỏe mạnh ở khu vực Tây Thái Bình Dương) bởi Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Quỹ Nhi đồng Liên hiệp quốc (UNICEF). Gần đây nhất là Early Essential Newborn Care (Chăm sóc thiết yếu sơ sinh sớm) và First Embrace (Cái ôm đầu tiên) được giới thiệu đến cán bộ y tế theo đề nghị của WHO với những bước chăm sóc cho bà mẹ trong chuyển dạ, khi sinh và chăm sóc cho trẻ ngay sau sinh. Những hướng dẫn hiệu quả và “giá rẻ” này có thể dễ dàng được áp dụng ở mức độ cộng đồng. “Cái ôm đầu tiên” là một bước đơn giản nhưng cực kì quan trọng, có ý nghĩa sống còn trong chăm sóc sơ sinh ngay sau sinh bằng cách tập trung vào việc tối đa hóa sự tiếp xúc mẹ-con, đã được chứng minh là góp phần cải thiện một cách có ý nghĩa sức khỏe của mẹ và con.

Có thể thấy điểm mới trong thực hành chăm sóc thiết yếu sơ sinh được khuyến cáo là việc kẹp và cắt dây rốn muộn. Can thiệp này đã được chứng minh là đem lại nhiều lợi ích cho trẻ. Vì bánh nhau tiếp tục thực hiện trao đổi khí sau khi sinh, trẻ sẽ nhận được lợi ích nhiều nhất từ lượng máu được cung cấp thêm bởi việc trì hoãn cắt dây rốn.

Nghiên cứu chỉ ra rằng ở trẻ đủ tháng, máu truyền từ bánh nhau qua trẻ khoảng 80mL trong vòng 1 phút sau sinh và đạt 100mL trong vòng 3 phút (Yao và Lind, 1977; Linderkamp, 1987; Linderkamp và cs., 1992). Lượng máu này giúp cung cấp thêm sắt tương đương với 40-50 mg/kg trọng lượng cơ thể. Ngoài ra, lượng này cùng với lượng sắt sẵn có trong cơ thể (khoảng 75 mg/kg trọng lượng cơ thể) sẽ giúp dự phòng thiếu hụt sắt trong năm đầu tiên của trẻ (Pisacane, 1996).

Những lợi ích này đặc biệt càng có ý nghĩa ở trẻ non tháng. Trong một tổng quan hệ thống với 10 thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa kẹp dây rốn sớm và muộn trên 454 trẻ sinh non (< 37 tuần tuổi thai), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm về

pH máu cuống rốn (khác biệt trung bình 0,01; 95% CI -0,03 đến 0,05), điểm Apgar (RR cho 5 phút Apgar dưới 8, 1,17; 95% CI 0,62-2,2) và nhiệt độ cơ thể (khác biệt trung bình 0,14°C; 95% CI -0,31 đến 0,03) (Aladangady và cs., 2006; Rabe, 2008). Lợi ích của việc trì hoãn kẹp dây rốn bao gồm: giảm nguy cơ truyền máu (RR = 0,39, 95% CI 0,18-0,85) và thiếu máu (RR = 0,49, 95% CI 0,31-0,81). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tử vong sơ sinh (RR = 0,71, CI 95% CI 0,3-1,69), nhưng việc giảm tỉ lệ xuất huyết não thất đáng kể với kẹp dây rốn đã bị trì hoãn bởi 7 trong 10 nghiên cứu được công bố (RR = 0,53, 95% CI 0,35-0,79).

Ở trẻ non tháng, cắt dây rốn muộn trong ít nhất 30 giây giúp làm tăng nồng độ hemoglobin và hematocrit, cải thiện huyết áp trung bình, lượng nước tiểu, chức năng tim, giảm nguy cơ phải truyền máu trong suốt thời gian sơ sinh, giảm tỉ lệ viêm ruột hoại tử, nhiễm trùng huyết và xuất huyết nội sọ (Raju, 2013). Ở một số nghiên cứu, những trẻ được kẹp và cắt dây rốn muộn cần chiếu đèn nhiều hơn vì vàng da. Tuy nhiên, Cochrane (2013) khuyến cáo rằng nguy cơ về vàng da ở trẻ là không đáng lo ngại ở những nơi có thể trang bị hệ thống chiếu đèn và những lợi ích quan trọng khác của việc kẹp và cắt dây rốn muộn bao gồm: tăng cân nặng lúc sinh, tăng nồng độ hemoglobin và tăng nguồn dự trữ sắt cho đến 6 tháng sau sinh nên được xem xét hơn. Tổng quan hệ thống các thử nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng kẹp và cắt dây rốn trong mọi trường hợp sinh nên được trì hoãn ít nhất 60 giây, với trẻ được đặt ở mức ngang hoặc thấp hơn so với bánh nhau làm giảm tỉ lệ xuất huyết nội sọ ở trẻ sơ sinh non tháng (Mercer và Erickson-Owens, 2006; Rabe và cs., 2008). Ngoài ra, kéo dài thời gian truyền máu từ bánh nhau sang trẻ giúp hỗ trợ việc sửa chữa và xây dựng lại sau chấn thương từ những rối loạn gây ra bởi sinh non, vì máu này giàu globulin miễn dịch và tế bào gốc (Levy và Blickstein, 2006; Park và Borlongan, 2010). Mặc dù lợi ích từ tế bào gốc chưa được nghiên cứu nhiều, những lợi ích của việc trì hoãn cắt dây rốn đối với trẻ, đặc biệt là trẻ sinh non, dẫn đến việc cần phải xem xét sửa đổi hướng dẫn thực hành kẹp và cắt dây rốn sau sinh hiện nay.

Quan niệm kẹp và cắt dây rốn sớm sẽ làm giảm nguy cơ băng huyết sau sinh cũng đã được chứng minh không còn đúng nữa. Có 15 thử nghiệm lâm sàng trên 3.911 các cặp mẹ-con cho thấy rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa về băng huyết sau sinh giữa kẹp và cắt dây rốn sớm so với muộn (1-3 phút) (Cochrane, 2013).

Tóm lại, chăm sóc thiết yếu sau sinh nhấn mạnh về việc kẹp và cắt dây rốn muộn. Điều này đã được chứng minh là đem lại nhiều lợi ích cho trẻ, đặc biệt là trẻ sinh non. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm nhiều nghiên cứu về những lợi ích lâu dài của việc kẹp và cắt dây rốn muộn lên trẻ non tháng và đủ tháng (Sơ đồ 1, 2).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM (2006). Infants blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics*, 117:93-98.
2. Cochrane (2013). Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on mother and baby outcomes.
3. Levy T, Blickstein I (2006). Timing of cord clamping revisited. *J Perinat Med*; 34:293-297.
4. Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, Zilow EP (1992). The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr*; 81:745-750.
5. Linderkamp O (1987). Blood rheology in the newborn infant. *Baillieres Clin Haematol*; 1:801-825.
6. Mercer J, Erickson-Owens D (2006). Delayed cord clamping increases infants iron stores. *Lancet*; 367:1956-1958.
7. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T (2012). Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 8. Art. No.: CD003248. doi: 10.1002/14651858.CD003248.pub3.
8. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J (2008). A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*; 93:138-144.
9. Raju TN (2013). Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Current Opinion in Pediatrics*; 25(2),180-187.
10. Sanberg PR, Park DH, Borlongan CV (2010). Stem cell transplants at childbirth. *Stem Cell Rev*; 6:27-30.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2014). Timing of Umbilical cord clamping after birth. Committee Opinion; No.543,1-5.
12. United Nations Childrens Fund (2013). Trend of Child Mortality 2013 Report. New York, NY: United Nations Childrens Fund.
13. World Health Organization (2014). Early essential newborn care - clinical practice pocket guide.
14. World Health Organization (2013). World Health Statistics 2013. The Proportion of Births Attended by Skilled Health Personnel. (Data Year 2005-2012). Geneva: World Health Organization.
15. Yao AC, Lind J (1977). Effect of early and late cord clamping on the systolic time intervals of the newborn infant. *Acta Paediatr Scand*; 66:489-493.



SỨ MỆNH

Nâng cao kiến thức và cải thiện thực hành lâm sàng của cán bộ y tế về bệnh học, chẩn đoán và điều trị lạc nội mạc tử cung.

HOẠT ĐỘNG

SGE mong muốn thực hiện sứ mệnh thông qua các hoạt động liên quan bệnh lạc nội mạc tử cung:

- ✧ Cập nhật và cung cấp thông tin chuyên ngành
- ✧ Huấn luyện các kỹ năng chuyên môn
- ✧ Thúc đẩy và thực hiện các nghiên cứu khoa học



TIẾP CẬN TIM MẠCH TRẺ SƠ SINH (Phần 1)

BS. CKI. Nguyễn Khôi

Bệnh viện Từ Dũ

Khi đánh giá tim mạch trẻ sơ sinh thì sự hiểu biết về tuần hoàn chu sinh là rất quan trọng. Như chúng ta đã biết, tuần hoàn thai nhi và trẻ sau sinh có sự vượt trội về tâm thất phải như: thành thất phải dày, kháng lực mạch máu phổi cao, lớp giữa của động mạch phổi dày. Lớp này sẽ dần mỏng đi và giống như người lớn khi trẻ được khoảng 6-8 tuần tuổi. Hầu hết những thay đổi huyết động trong khoảng chu sinh liên quan đến sự mỏng đi của lớp cơ này, dẫn đến giảm kháng lực mạch máu phổi và mất đi sự vượt trội của tâm thất phải. Tuy nhiên, trẻ non tháng nhìn chung ít có sự vượt trội của tâm thất phải hơn trẻ đủ tháng cũng như kháng lực mạch máu phổi không cao như trẻ đủ tháng.

Tiếp cận tim mạch trẻ sơ sinh được chia làm 2 phần, bao gồm: những đánh giá ban đầu dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, kể đó là những bệnh lý tim

mạch gây suy tim ở trẻ sơ sinh có thể gặp và rối loạn nhịp. Hi vọng rằng bài viết sẽ mang lại cho người đọc những thông tin bổ ích về vấn đề đặc biệt này.

ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU

Khám trẻ

Những dấu hiệu sinh lý bình thường của trẻ sơ sinh là những dấu hiệu độc nhất chỉ xảy ra ở nhóm tuổi này:

- Nhịp tim thường > 100 lần/phút (khoảng 70-180 lần/phút).
- Tim đầu chi thường gặp và không chuyên biệt.
- Độ bão hòa oxy thấp hơn trẻ lớn, thay đổi PaO_2 : 50-70mmHg. Điều này có thể là do shunt trong phổi như một phần phổi chưa giãn nở tốt hay shunt phải qua

trái tại lỗ bầu dục tăng nhĩ.

- Có sự tăng động tương đối của tâm thất phải so với diện đập của tim, thấy rõ ở gốc bờ trái xương ức hơn là mỏm tim.
- Tiếng S_2 có thể đơn độc trong những ngày đầu của trẻ và đôi khi có tiếng click phun máu (áp phổi còn cao) có thể nghe được.
- Âm thổi chức năng (âm thổi sinh lí) có thể nghe được và thường gặp ở nhóm tuổi này là âm thổi của dòng máu phổi.
- Mạch ngoại biên dễ dàng bắt được ở tất cả các chi.

Những đặc điểm quan trọng của trẻ non tháng:

- Âm thổi dòng máu phổi ở trẻ sơ sinh non tháng thường gặp hơn và rõ hơn ở trẻ đủ tháng.
- Khả năng xuất hiện âm thổi do còn ống động mạch (patent ductus arteriosus – PDA) ở trẻ non tháng cũng cao hơn trẻ đủ tháng.
- Mạch ngoại vi thường nảy mạnh vì mô liên kết dưới da còn thiếu.

Những dấu hiệu bất thường là những dấu hiệu gợi ý nhiều đến bệnh lí tim:

- Tim: đặc biệt là khi trẻ không cải thiện với oxy liệu pháp.
- Giảm hay mất mạch chi dưới, cần nghĩ đến hẹp cung động mạch chủ. Nếu mạch yếu ở tất cả các chi, nên nghi ngờ hội chứng thiếu sản tim trái hay shock. Mạch nảy (bounding) có thể do PDA hay thân chung động mạch.
- Thở nhanh > 60 lần/phút, có hay không co kéo liên sườn.
- Gan to có thể do những bệnh lí tim bẩm sinh kèm suy tim. Gan nằm ở đường giữa có thể có bất sản lách hay hội chứng đa lách.
- Âm thổi ở tim có thể là dấu hiệu của tim bẩm sinh. Tuy nhiên, âm thổi chức năng thường gặp nhiều hơn âm thổi bệnh lí.
- Nhịp tim không đều hay tần số tim bất thường có thể là do bệnh lí nhịp.
- Huyết áp chi dưới thấp hơn khoảng 6-7mmHg so với huyết áp chi trên có thể do hẹp eo động mạch chủ.

Điện tâm đồ (ECG)

ECG bình thường của trẻ sơ sinh khác với ECG của trẻ lớn và người lớn:

- Nhịp xoang với tần số có thể cao 180 lần/phút.
- Trục QRS hướng phải với độ trung bình $+125^\circ$ và tối đa $+180^\circ$.
- Điện áp tương đối nhỏ với phức bộ QRS và sóng T.
- Tâm thất phải ưu thế với sóng R cao (V4R, V1, V2).
- Sóng q hiếm thấy ở V1.
- Loạn nhịp thường lành tính.

Dấu hiệu ECG bất thường:

Bất thường trên ECG có nhiều dạng: bất thường trục sóng P, trục QRS, dày / giãn nhĩ hay thất, rối loạn dẫn truyền thất hay loạn nhịp. Vì khoảng giá trị bình thường của trẻ sơ sinh rất rộng và thay đổi theo tuổi, nên nhiều trẻ sơ sinh có bệnh tim bẩm sinh nặng nhưng ECG có thể cho thấy bình thường.

X-quang tim phổi

Dấu hiệu X-quang bình thường

- Chỉ số tim / lồng ngực (CT ratio) của trẻ sơ sinh bình thường có thể > 0,5 vì sự hít vào không đủ và bóng của tuyến ức. Tuy nhiên, khi chỉ số này > 0,6, tạm chấp nhận là bất thường.
- Bóng của tuyến ức có hình dạng rất khác nhau, có thể: hình bướm, bờ gợn sóng hay tron, một bên hay hai bên ở trung thất trên.
- Dấu hiệu hình chiếu (silhouette) thường không thấy rõ ở trẻ sơ sinh như ở trẻ lớn.
- Đánh giá mạch máu phổi ở trẻ sơ sinh là một vấn đề rất đặc biệt. Mặc dù, giảm mạch máu phổi thường dễ nhận biết hơn (có thể do bệnh tim bẩm sinh tím), nhưng gia tăng mạch máu phổi thường không biểu hiện nhiều, thậm chí ngay cả khi dòng mạch máu phổi lớn. Sự phân biệt giữa tăng mạch máu phổi và tắc nghẽn tĩnh mạch phổi trên X-quang là rất khó.

Dấu hiệu X-quang bất thường

- Kích thước tim: chỉ số tim / lồng ngực có giá trị giới hạn vì trẻ sơ sinh bình thường cũng có thể có giá trị > 0,5. Nhiều bệnh tim bẩm sinh nặng, thậm chí có tim to, nhưng vẫn biểu hiện bóng tim bình thường. Bóng tim to, rõ ràng có thể do tim bẩm sinh như: thông liên thất, PDA, chuyển vị đại động mạch (TGA), Ebstein anomaly, thiếu sản tâm thất trái..., viêm cơ tim hay bệnh lý cơ tim, tràn dịch màng tim, rối loạn chuyển hóa (hạ đường huyết, ngạt nặng, nhiễm acid nặng)... , truyền dịch quá mức, truyền máu quá mức.
- Trẻ sơ sinh đang thông khí qua nội khí quản, kích thước bóng tim bị ảnh hưởng rất nhiều bởi các thông số cài đặt máy thở.
- Hình bóng bất thường của tim:
 - Tim hình dạng chiếc giày có thể gặp trong tứ chứng Fallot và bất sản van 3 lá.
 - Tim hình quả trứng với phần eo hẹp có thể gặp trong TGA.
 - Tim lớn dạng hình cầu gặp trong bệnh Ebstein.
- Tim lệch sang phải hay sang giữa: sự hiện diện của tim bên phải hay chính giữa thường không nói lên rằng tim có một khiếm khuyết nghiêm trọng. Tuy nhiên, có 4 tình huống thường gặp trong trường hợp này là: đảo ngược phủ tạng hoàn toàn với trái tim bình thường, tim hướng sang phải có cấu trúc bình thường vì bất sản phổi phải, bệnh tim bẩm sinh tim phức tạp và bất sản lách hay nhiều lách.
- Vị trí nội tạng trong ổ bụng: gan bên trái với tim bên phải lồng ngực gặp trong trường hợp đảo ngược phủ tạng hoàn toàn. Gan và mỏm tim ở cùng vị trí được cho là bệnh tim bẩm sinh tim phức tạp. Gan ngay đường giữa có thể nghĩ đến hội chứng bất sản lách hay đa lách.
- Mạch máu phổi:
 - Tăng mạch máu phổi: trẻ có tím: TGA, thân chung động mạch, tim một thất; trẻ không tím: VSD, PDA, kênh nhĩ thất.
 - Giảm mạch máu phổi: không lỗ van động mạch phổi, thiếu sản van 3 lá, tứ chứng Fallot với hẹp hay teo van động mạch phổi.

- Xuất hiện dạng mờ hay dạng lưới ở phổi có thể là đặc trưng của tắc nghẽn tĩnh mạch phổi.

Siêu âm tim

Siêu âm tim là phương tiện chẩn đoán xác định khi có nghi ngờ bệnh lý tim mạch. Đây là một phương tiện không xâm lấn, an toàn và có thể thực hiện ngay giường bệnh cho tất cả trẻ sơ sinh mà không quan tâm đến cân nặng. Siêu âm Doppler và siêu âm Doppler màu làm sáng tỏ thêm những dòng máu trong tim và ngoài tim để đánh giá chức năng các van, vị trí tắc nghẽn, đo áp lực các buồng tim...

Những bệnh nhân trước đây sử dụng catheter bơm chất cản quang chụp chẩn đoán trước mổ thì hiện nay, siêu âm tim đã có thể thay thế và cho những thông tin chính xác trước khi phẫu thuật. Hiện tại, siêu âm tim được khuyến cáo sau khi khám lâm sàng, nghiệm pháp đo SpO₂, chụp X-quang và những phương tiện khác khi có nghi ngờ bệnh lý tim.

TIẾP CẬN DỰA VÀO VẤN ĐỀ

Âm thổi

- Âm thổi chức năng: hơn 50% trẻ sinh đủ tháng (ở trẻ sinh non tháng thì cao hơn) có âm thổi tâm thu chức năng trong một thời gian nào đó ở tuần đầu tiên sau sinh. Trẻ này thường có ECG, X-quang bình thường. Những âm thổi thường gặp trong giai đoạn sơ sinh:
 - Âm thổi của dòng máu phổi là thường gặp nhất, ở trẻ non tháng, nhẹ cân so với tuổi thai hơn là trẻ sinh đủ tháng. Âm thổi có cường độ 1/6-2/6, nghe rõ ở gốc bờ trái xương ức, vùng cán ức; âm thổi có thể lan ra vùng ngực, nách và lưng.
 - Âm thổi tâm thu thoáng qua của PDA (cường độ 1-2/6), có thể nghe rõ ở gốc bờ trái xương ức và vùng dưới đòn trong những ngày đầu; thường mất đi nhanh sau đó.
 - Âm thổi tâm thu thoáng qua của hở van 3 lá thường không thể phân biệt với âm thổi của VSD và thường

gặp ở những trẻ đã có suy thai hay ngạt chu sinh trước đó.

- Âm thổi bệnh lí: hầu hết các âm thổi do bệnh lí đều có thể nghe thấy, ngoại trừ ASD trong khoảng tháng đầu đời của trẻ. Thời gian xuất hiện âm thổi phụ thuộc vào diễn tiến tự nhiên của bệnh:
 - Âm thổi do tổn thương dạng hẹp (như hẹp van động mạch chủ, động mạch phổi) có thể nghe ngay sau sinh và tồn tại lâu dài, vì chúng không phụ thuộc vào kháng lực mạch máu phổi.
 - Âm thổi của những tổn thương shunt trái - phải, đặc biệt là VSD; xuất hiện trễ, sau khi kháng lực mạch máu phổi giảm. Âm thổi của ASD còn trễ hơn trong giai đoạn nhũ nhi, có khi không có triệu chứng gì.
 - Âm thổi liên tục của PDA lớn có thể không xuất hiện trong 2-3 tuần đầu, thay vào đó, ta sẽ nghe một âm thổi dạng phụt.

Luôn nhớ rằng: ở trẻ sơ sinh, rất nhiều bệnh tim nặng nhưng không có âm thổi. Ngoài ra, những trẻ suy tim nặng cũng không có âm thổi cho đến khi chức năng tim được cải thiện sau khi điều trị.

Tim

Hầu hết những bệnh nhân tim bẩm sinh nặng đều có tím sau sinh. Cho nên, phát hiện sớm trẻ tím trong giai đoạn sơ sinh là rất quan trọng. Khi có nghi ngờ, nên thử khí máu hay đo SpO₂ để xác định và loại trừ tím. Trẻ sơ sinh bình thường 1 ngày tuổi có thể có PO₂ khoảng 60mmHg, nhưng SpO₂ > 90% bởi vì đường cong phân li hemoglobin chuyển trái.

- Tím trung ương: có thể do tổn thương hệ thần kinh trung ương, bệnh phổi, bệnh tim bẩm sinh tím.
- Tím với độ bão hòa oxy máu bình thường còn gọi là tím ngoại biên và ít quan trọng hơn tím trung ương. Tím ngoại biên: tím đầu chi do lạnh, giảm tưới máu.
- Cách tiếp cận trẻ sơ sinh có tím:
 - Khi phát hiện trẻ tím, SpO₂ là phương tiện an toàn, hiệu quả và dễ thực hiện trong tầm soát các bệnh

lí tim bẩm sinh nặng. Tầm soát SpO₂ tốt nhất nên thực hiện sau 48 giờ tuổi, vị trí là ở tay phải và chân trái hay phải. Kết quả tầm soát dương tính khi: chỉ số SpO₂ < 90% ở bất kì thời điểm nào hoặc chỉ số SpO₂ < 95% ở cả tay và chân, được đo 3 lần liên tiếp, cách nhau 1 giờ hay độ chênh chỉ số SpO₂ tay phải và chân trái trên 3%.

- X-quang phổi có thể phát hiện nguyên nhân tại phổi và những nguyên nhân cấp cứu tại phổi khác. Chúng cũng có thể gián tiếp gợi ý sự hiện diện của những khiếm khuyết tim mạch.
- Khí máu trong điều kiện oxy khí trời sẽ xác định hay loại trừ tím trung ương. PO₂ gia tăng sẽ cho biết nguyên nhân từ phổi hay thần kinh. pH thấp có thể thấy trong nhiễm trùng, shock tuần hoàn, giảm oxy máu nặng.
- Test oxy liệu cao: xét nghiệm lại khí máu trong khi cho trẻ thở oxy 100%, giúp phân biệt tím do nguyên nhân từ tim với nguyên nhân từ phổi và thần kinh trung ương. Với bệnh tim bẩm sinh tím, sự gia tăng PO₂ không lớn hơn 10-30mmHg.
- Nên đo ECG ở bệnh nhân tím nghi ngờ do nguyên nhân tim mạch.
- Đặt catheter động mạch rốn: giúp đánh giá được PO₂ trước ống động mạch (máu lấy từ động mạch quay tay phải) cao hơn PO₂ sau ống động mạch (từ catheter động mạch rốn) 10-15mmHg, có thể nghĩ đến shunt phải - trái qua PDA. Vì sự khác biệt PO₂ có thể do: cao áp phổi tồn tại ở trẻ sơ sinh, hẹp động mạch chủ nặng, gián đoạn cung động mạch chủ..., nên siêu âm tim kiểm tra những trẻ này để xác định nguyên nhân.
- Prostaglandin E₁: nếu nghi ngờ tim bẩm sinh tím, sau khi thực hiện các xét nghiệm trên, prostaglandin nên bắt đầu, liều khởi đầu 0,05-0,1 µg/kg/phút, truyền liên tục. Khi hiệu quả điều trị đạt được (PO₂ tăng, huyết áp tăng, pH cải thiện) thì giảm liều bước một 0,01 µg/kg/phút.
- Cần hội chẩn chuyên gia tim mạch khi không chắc chắn về bệnh lí mà bạn biết.

(Còn tiếp phần 2)



THAI NGOÀI TỬ CUNG SAU THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

BS. Hà Nhật Anh

Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Trong tự nhiên, tỉ lệ thai ngoài tử cung (TNTC) chiếm khoảng 1-2% và khoảng 98% TNTC xảy ra ở tai vòi (Sivalingam và cs., 2011). Nguyên nhân chính của TNTC ở tai vòi được lí giải là do tình trạng viêm nhiễm, bất thường cấu trúc hoặc rối loạn chức năng vòi trứng làm ảnh hưởng đến quá trình di chuyển của phôi thai từ tai vòi vào buồng tử cung, dẫn đến hậu quả là TNTC. Trong thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON), phôi được chuyển trực tiếp vào buồng tử cung, phôi phải di chuyển từ buồng tử cung vào vòi trứng mới gây nên tình trạng TNTC, do đó, theo lí thuyết thì tỉ lệ TNTC sau TTTON phải rất thấp.

Tuy nhiên, tỉ lệ TNTC theo thống kê của Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ trên 99.989 chu kì hỗ trợ sinh sản, tỉ lệ

bệnh nhân bị TNTC sau TTTON là 2,1% (ASRM, 2004). Câu hỏi được đặt ra là: “Tại sao lại có TNTC sau TTTON?”. Hầu hết phôi được chuyển vào buồng tử cung đều trong giai đoạn phân chia; trong tự nhiên, phôi thai giai đoạn này vẫn còn ở trong vòi trứng và được chuyển vào buồng tử cung khi chúng đã phát triển sang giai đoạn blastocyst. Vậy có sự khác biệt nào giữa chuyển phôi giai đoạn phân cắt và phôi bào giai đoạn blastocyst, cũng như ở các chu kì chuyển phôi tươi so với các chu kì chuyển phôi trữ lạnh? Một vài nghiên cứu cho kết quả tỉ lệ TNTC ở những chu kì chuyển phôi trữ lạnh thấp hơn chuyển phôi tươi, trong khi một số nghiên cứu lại cho rằng không có sự khác biệt.

NGUYÊN NHÂN

Các giả thiết đặt ra để lí giải nguyên nhân TNTC sau

TTTON là do tác động của hormone làm rối loạn chức năng tai vòi hoặc do kĩ thuật chuyển phôi đưa phôi vào quá sâu trong buồng tử cung hoặc tổn thương tai vòi ở những phụ nữ bị TNTC được chỉ định điều trị TTTON do u lạc nội mạc tử cung. Một vài giả thiết khác như: tác động xấu của kích thích buồng trứng lên nội mạc tử cung hoặc sự không tương đồng giữa các tín hiệu làm tổ giữa tai vòi và nội mạc tử cung. Tế bào biểu mô của vòi trứng cũng tương tự như tế bào biểu mô của nội mạc tử cung và thay đổi có tính chu kì dưới tác động của estrogen và progesterone. Các hormone sinh dục cũng điều hòa tần suất và nhịp độ của nhu động vòi trứng, cũng như sự phân bố tế bào lympho ở niêm mạc ống dẫn trứng (Coy và cs., 2012). Estrogen cũng điều hòa sự làm tổ ở phôi trong hầu hết các loại động vật có vú. Đã có báo cáo nguy cơ TNTC ở vòi trứng tăng lên ở phụ nữ điều trị với diethylstilbestrol và nồng độ estrogen ở phụ nữ TNTC cao hơn ở nhóm không mang thai; sự thay đổi tỉ lệ estrogen / progesterone (estrogen cao, progesterone thấp) sẽ cản trở quá trình phôi di chuyển trong vòi trứng, dẫn đến TNTC (Makrigiannakis và cs., 2009). Tương tự, tình trạng estrogen cao trong quá trình kích thích buồng trứng có thể tác động đến sự chấp nhận của nội mạc tử cung và quá trình phôi di chuyển trong vòi trứng, đưa đến tăng nguy cơ TNTC.

Phân tử kết dính tế bào E-cadherin là trung gian giữa tín hiệu và sự làm tổ của phôi và biểu hiện của E-cadherin có xu thế cao hơn ở những bệnh nhân bị



TNTC sau TTTON so với những bệnh nhân TNTC có thai tự nhiên (Revel và cs., 2008). Sự khác biệt về biểu hiện E-cadherin của phôi có thể là do phôi IVF tiếp xúc với các yếu tố tăng trưởng và cytokine trong quá trình nuôi cấy. Korhonen và cộng sự (1996) báo cáo những trường hợp TNTC sau IVF đặc trưng bởi sự trì hoãn làm tổ nhưng nồng độ hCG vẫn tăng như bình thường. Các công bố này đưa ra giả thiết: chính các yếu tố sinh học chứ không phải cơ học là nguyên nhân đưa đến thai ở tai vòi sau IVF, trong khi TNTC ở thai tự nhiên dường như liên quan chủ yếu đến những bất thường cơ học làm cản trở quá trình phôi di chuyển.

Khi phôi được chuyển vào buồng tử cung, phôi đang ở giai đoạn phân cắt phải trải qua quá trình phát triển vài ngày trước khi làm tổ. Các nghiên cứu đã chứng minh phôi chất lượng kém là yếu tố nguy cơ của TNTC (Clayton và cs., 2006). Mặt khác, ở những chu kì xin trứng, khi chuyển những phôi chất lượng tốt từ những người cho trẻ tuổi, nguy cơ TNTC thấp gần tương đương với thai trong tự nhiên (Clayton và cs., 2006).

Vào năm 2012, Shapiro và cộng sự hồi cứu trên 2.150 trường hợp chuyển phôi blastocyst và kết quả cho thấy tỉ lệ TNTC ở chuyển phôi tươi là 1,5% và ở phôi trữ lạnh là 0% (Shapiro và cs., 2012). Tương tự, phân tích trên những chu kì chuyển một phôi blastocyst, Ishihara và cộng sự báo cáo tỉ lệ TNTC ở chu kì IVF chuyển một phôi tươi blastocyst là 1,8%, ở chu kì ICSI chuyển một phôi tươi blastocyst là 1,4%. Còn tỉ lệ TNTC ở những chu kì chuyển một phôi trữ blastocyst là 0,56-0,97%. Kết luận của nghiên cứu là tỉ lệ TNTC thấp hơn có ý nghĩa ở những trường hợp chuyển phôi trữ lạnh blastocyst so với chuyển phôi tươi (Ishihara và cs., 2011). Tuy nhiên, phân tích hồi cứu của Decleer và cộng sự trên 11.831 bệnh nhân IVF không tìm thấy sự khác biệt về tỉ lệ TNTC giữa chuyển phôi trữ lạnh và chuyển phôi tươi (Decleer và cs., 2014). Kết quả này tương đồng với phân tích gộp được thực hiện vào năm 2009 (Jee và cs., 2009). Trong phân tích gộp vào năm 2009, Jee BC và cộng sự đã phân tích dữ liệu từ 7 nghiên cứu so sánh bao gồm 13.059 thai kì TTTON bằng trứng tự thân, kết quả là tỉ lệ TNTC là

2,31% (49/2.125) ở nhóm chuyển phôi trữ lạnh và 1,48% (162/10.934) ở nhóm chuyển phôi tươi, sự khác biệt này không có ý nghĩa (OR = 1,66, 95% CI 0,62-4,41).

Gần đây nhất, để trả lời cho câu hỏi “Tỷ lệ TNTC giữa chuyển phôi trữ lạnh và chuyển phôi tươi có khác biệt, cũng như ngày phôi chuyển có tác động đến tỷ lệ này không?”, một nghiên cứu thực nghiệm bệnh chứng hồi cứu được tiến hành trên hơn 3.000 chu kỳ chuyển phôi.

Bệnh nhân được phân chia thành các nhóm: chuyển phôi tươi ngày 3 (F-D3 group), chuyển phôi tươi blastocyst ngày 5 (F-D5 group), chuyển phôi trữ lạnh ngày 3 (T-D3 group), chuyển phôi trữ lạnh ngày 5 blastocyst (T-D5 group), chuyển phôi trữ lạnh ngày 6 blastocyst (T-D6 group). Tổng cộng, có 1.994 chu kỳ chuyển phôi tươi (nhóm F) và 1.346 chuyển phôi trữ lạnh (T-group). Tỷ lệ thai ngoài tử cung là 2,4% ở nhóm F-D3, 1,7% ở nhóm F-D5, 1,9% ở nhóm T-D3 và 0,4% ở nhóm T-D5 và T-D6; tất cả đều là TNTC ở vòi trứng. Tỷ lệ TNTC ở nhóm T-D3 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm T-D5 và T-D6 (1,9%, 0,3%, 0,5% tương ứng; $P = 0,045$). Hơn nữa, tỷ lệ TNTC ở nhóm F-D5 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm T-D5 và T-D6 (1,7% so với 0,3%; $P = 0,028$). Phân tích các yếu tố liên quan đến TNTC giữa chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ lạnh (OR = 4,628, 95% CI 1,296-16,534; $P = 0,018$), giữa phôi ngày 3 và phôi ngày 5 (OR = 5,330, 95% CI 1,420-19,998; $P = 0,013$); như vậy, chuyển phôi tươi và ngày (D3) có khuynh hướng làm tăng tỷ lệ TNTC. Kết quả của nghiên cứu hiện tại cho thấy nguy cơ TNTC thấp hơn ở nhóm chuyển phôi trữ lạnh blastocyst ngày 5 (T-D5) so với nhóm chuyển phôi tươi. Nguyên nhân có thể đưa đến kết quả này được các tác giả lý giải là do chuyển phôi blastocyst phù hợp với sinh lý tự nhiên và nội mạc tử cung trong chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh cũng gần tương tự như nội mạc tử cung trong tự nhiên.

KẾT LUẬN

Hiện tại, có rất nhiều giả thiết được đặt ra để lý giải nguyên nhân TNTC sau TTTON.

Theo kết quả của những nghiên cứu gần đây được công bố thì tỷ lệ TNTC có khuynh hướng thấp hơn ở chuyển phôi trữ lạnh blastocyst ngày 5 so với chuyển phôi trữ lạnh ngày 3 và chuyển phôi tươi ở những bệnh nhân TTTON.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC (2006). Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*; 107:595-604.
2. Cong Fang et al. (2014). Frozen-thawed day 5 blastocyst transfer is associated with a lower risk of ectopic pregnancy than day 3 transfer and fresh transfer. *Fertility and Sterility*; Vol.103, Issue 3,655-661.e3.
3. Coy P, García Vazquez FA, Visconti PE, Aviles M (2012). Roles of the oviduct in mammalian fertilization. *Reproduction*; 144:649-660.
4. Decleer W, Osmanagaoglu K, Meganck G, Devroey P (2014). Slightly lower incidence of ectopic pregnancies in frozen embryo transfer cycles versus fresh in vitro fertilization embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*; 101:162-165.
5. Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H (2011). Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril*; 95:1966-1969.
6. Jee BC, Suh CS, Kim SH (2009). Ectopic pregnancy rates after frozen versus fresh embryo transfer: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*; 68:53-57.
7. Korhonen J, Tiitinen A, Alfthan H, Ylostalo P, Stenman UH (1996). Ectopic pregnancy after in vitro fertilization is characterized by delayed implantation but a normal increase of serum human chorionic gonadotrophin and its subunits. *Hum Reprod*; 11:2750-2757.
8. Makrigiannakis A, Karamouti M, Petsas G, Makris N, Nikas G, Antsaklis A (2009). The expression of receptivity markers in the fallopian tube epithelium. *Histochem Cell Biol*; 132:159-167.
9. Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D (2008). Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Hum Reprod*; 23:1372-1376.
10. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, Garner FC, Aguirre M, Hudson C (2012). Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*; 98:1490-1494.
11. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW (2011). Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care*; 37:231-240.
12. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine (2004). Assisted reproductive technology in the United States: 2,000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine / Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril*; 81:1207-1220.



NGHIÊN CỨU QUI TRÌNH CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ BỆNH TEO CƠ TỦY VÀ THALASSEMIA TRONG THỤ TINH ỐNG NGHIỆM

**GS. Nguyễn Đình Tảo, PGS. Quản Hoàng Lâm,
PGS. Trần Văn Khoa, TS. Nguyễn Thanh Tùng,
TS. Dương Đình Hiếu, TS. Triệu Tiến Sang**

Học viện Quân y

Bệnh teo cơ tủy (spinal muscular atrophy – SMA) là bệnh thần kinh cơ, di truyền lặn do đột biến gen trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh SMA đặc trưng bởi sự thoái hóa tuần tiến của các tế bào sừng trước tủy sống dẫn đến yếu cơ đối xứng gốc chi, trương lực cơ và phản xạ gân xương bị giảm hoặc mất, biến dạng lồng ngực và cứng khớp. Tỷ lệ bệnh SMA chung trên toàn thế giới là 1/10.000 trẻ đẻ sống và tỷ lệ người mang gen bệnh dao động 1/40-1/60. Theo cách phân loại quốc tế hiện hành, SMA được chia thành ba thể lâm sàng dựa vào tuổi khởi phát bệnh và mức độ nặng của bệnh: thể nặng, thể vừa và thể nhẹ tương đương với SMA type I, II và III.

Gen SMN bao gồm 9 exon mã hóa cho phân tử protein SMN dài 294 acid amin. Gen SMN có hai bản sao giống nhau là gen SMNt (SMN1) và gen SMNc (SMN2). Hai gen này chỉ khác nhau ở 5 cặp base: 1 cặp ở intron 6, 1 cặp ở exon 7, 2 cặp ở intron 7 và 1 cặp ở exon 8. Sự

khác nhau ở exon 7 và exon 8 được sử dụng để phân biệt giữa gen SMNt và SMNc trong chẩn đoán SMA.

Có ba dạng đột biến gen SMN gây bệnh SMA gồm: *dạng 1*: đột biến mất đồng hợp toàn bộ gen SMNt hoặc chỉ mất đồng hợp một phần gen SMNt; *dạng 2*: đột biến chuyển đổi gen SMNt thành SMNc; *dạng 3*: đột biến điểm xảy ra ở gen SMNt của một nhiễm sắc thể, gen SMNt trên nhiễm sắc thể còn lại trong cặp tương đồng số 5 bị đột biến dạng 1 hoặc 2. Trong đó, khoảng 95% các bệnh nhân SMA có gen SMNt bị đột biến thuộc dạng 1 hoặc 2, chỉ gặp ở 5% các trường hợp bệnh nhân SMA bị đột biến gen SMNt thuộc dạng 3. Cả hai dạng 1 và dạng 2 đều chẩn đoán được bằng cách phân tích sự có mặt hay không có mặt exon 7 SMNt, đây cũng là cơ sở của phương pháp chẩn đoán gen bệnh SMA.

Mỗi trẻ em mắc bệnh SMA ra đời là gánh nặng cho

gia đình về tâm lý và tài chính, đồng thời cũng là gánh nặng cho toàn xã hội. Do đó, việc chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi (preimplantation genetic diagnosis – PGD) bệnh SMA với những gia đình có tiền sử có người mắc bệnh SMA nhằm chọn ra những phôi lành để cấy chuyển vào tử cung mẹ, từ đó sinh ra những em bé khỏe mạnh là cần thiết và có ý nghĩa quan trọng và nhân văn.

Thalassemia (bệnh thiếu máu Địa Trung Hải) là một trong những bệnh di truyền đơn gen phổ biến nhất trên thế giới. Ở Việt Nam, ước tính có khoảng 5 triệu người mang gen và bị bệnh. Hàng năm, có khoảng 2.000 trẻ được sinh ra mắc bệnh thalassemia. Điều trị cho những bệnh nhân này tạo ra một gánh nặng cả về kinh tế cũng như tinh thần cho gia đình và toàn xã hội. PGD là phương pháp sàng lọc phôi bất thường về mặt di truyền, được thực hiện trước khi cấy phôi vào tử cung người mẹ, đây là một phương pháp dự phòng hiệu quả cho các bệnh di truyền, trong đó có thalassemia. Để thực hiện được điều này chúng ta cần một qui trình phát hiện đột biến gen trên một tế bào. Đây cũng là một khó khăn của kỹ thuật. PGD còn mở ra một hi vọng cho những cặp vợ chồng bị thất bại nhiều lần trong thụ tinh ống nghiệm nhưng không rõ nguyên nhân. Ngoài ra, PGD còn áp dụng cho những bà mẹ lớn tuổi để hạn chế các bất thường về di truyền. Trên thế giới hiện nay, có khoảng 300 gen liên quan đến bệnh có thể được phát hiện bằng PGD. Trong nhóm chỉ định này, chỉ định chẩn đoán gen liên quan

đến bệnh thalassemia và teo cơ tủy có triển vọng áp dụng rộng ở Việt Nam.

Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài “ **Nghiên cứu qui trình chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh teo cơ tủy và thalassemia trong thụ tinh ống nghiệm**” nhằm mục tiêu xây dựng qui trình PGD trên phôi thụ tinh trong ống nghiệm và ứng dụng qui trình PGD đối với bệnh teo cơ tủy và thalassemia trên phôi thụ tinh trong ống nghiệm.

Chúng tôi chọn ra 14 gia đình có con độ tuổi từ 0 đến 18 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương đã được chẩn đoán bị bệnh teo cơ tủy do mất đồng hợp tử exon 7 gen SMNt và bị bệnh thalassemia.

- Tách DNA từ tế bào máu ngoại vi của bố, mẹ và con của tất cả các gia đình có con bị bệnh thalassemia và bệnh teo cơ tủy.
- Chuẩn bị kích trứng cho người mẹ của các gia đình đăng ký tham gia làm PGD.
- Sinh thiết phôi bào từ các phôi bào đã được nuôi cấy trong ống nghiệm đến ngày 3 hoặc ngày 5.
- Tiến hành chẩn đoán bệnh thalassemia và bệnh teo cơ tủy cho các phôi đã sinh thiết.
 - Khuếch đại bộ gen từ các tế bào phôi sau sinh thiết bằng bộ kit RepliG của Qiagen.
 - Tiến hành phản ứng PCR nhân exon 7, exon 8 gen SMN từ các mẫu phôi chẩn đoán teo cơ tủy.
 - Nhân gen chạy minisequencing và TriP assay cho

Bảng 1. Kết quả phát hiện đột biến gen SMNt trên máu toàn phần và trên các phôi sinh thiết của 3 gia đình có con mắc bệnh SMA

TT	Bệnh nhân	Gen SMNt		Bố bệnh nhân	Gen SMNt		Mẹ bệnh nhân	Gen SMNt	
		Exon 7	Exon 8		Exon 7	Exon 8		Exon 7	Exon 8
1	SMAC3	-	-	SMAB3	+	+	SMAM3	+	+
	P1_3	+	+	P2_3	+	+	P3_3	+	+
Kết quả chuyển phôi: chuyển được 1 phôi, đang mang bầu được 24 tuần (phôi chuyển là phôi 1)									
2	SMAC7	-	-	SMAB7	+	+	SMAM7	+	+
Không có phôi sinh thiết									
3	SMAC18	-	-	SMAB18	+	+	SMAM18	+	+
	P1_18	-	-	P2_18	-	-	P3_18	-	-
	P4_18	+	+	P5_18	-	-			
Kết quả chuyển phôi: phôi số 4 được chuyển và hiện đang mang thai được 16 tuần									

Bảng 2. Kết quả sinh thiết phôi và chẩn đoán bệnh thalassemia cho các phôi sinh thiết của 11 gia đình

TT	Bệnh nhân	Gen SMNt		Bố bệnh nhân	Gen SMNt		Mẹ bệnh nhân	Gen SMNt	
		Exon 7	Exon 8		Exon 7	Exon 8		Exon 7	Exon 8
1	THC24	Cd17	Cd17	THB24	Cd17	+	THM24	Cd17	+
	P1_24	+	+	P2_24	Cd17	Cd17	P3_24	Cd17	Cd17
	P4_24	Cd17	+	P5_24	Cd17	+	P6_24	Cd17	+
	P1_24_L2	Cd17	+	P2_24_L2	Cd17	+			
	Lần 1 được 6 phôi: 1 phôi bình thường không mang gen, 2 phôi bị bệnh, 3 phôi mang gen không bị bệnh. Chuyển phôi lần 1 nhưng sau 3 tuần hỏng phôi; lần 2 được 2 phôi đều mang gen không bị bệnh; đang đợi để chuyển phôi								
2	THC27	SEA	4.2	THB27	SEA	+	THM27	4.2	+
	P1_27	SEA	4.2	P2_27	SEA	4.2	P3_27	SEA	4.2
	P1_27_L2	+	4.2	P2_27_L2	No	No			
	Đã chuyển phôi 1_L2 vào ngày 21/08/2015, đang đợi kết quả								
3	THC38	3.7	SEA	THB38	3.7	+	THM38	SEA	+
	Không có phôi sinh thiết								
4	THC48	Cd41/42	IVS1.1	THB48	Cd41/42	+	THM48	IVS1.1	+
	P1_48	IVS1.1	+	P2_48	IVS1.1	+			
	Kết quả 2 phôi sinh thiết mang gen nhưng không bị bệnh, chuyển phôi nhưng chưa có thai								
5	THC51	Cd41/42	IVS1.1	THB51	Cd41/42	+	THM51	IVS1.1	+
	P1_51	+	+						
	Được 1 phôi sinh thiết, kết quả phôi không mang gen, biểu hiện bệnh bình thường, đang đợi chuyển phôi								
6	THC57	Cd17	Cd26	THB57	Cd17	+	THM57	Cd26	+
	P1_57	Cd26	+	P2_57	No	No			
	Tạo được 6 phôi, sinh thiết ngày 3: 2 phôi; kết quả, 1 phôi dị hợp bình thường, 1 phôi chưa có kết quả								
7	THC55	-28A-G	Cd41/42	THB55	-28A-G	+	THM55	Cd41/42	+
	Tạo được 7 phôi, nhưng đến ngày 3 không có phôi nào để sinh thiết, phôi bất thường, không phát triển								
8	THC62	Thai lưu		THB62	SEA	+	THM62	SEA	+
	P1_62	+	+	P2_62	No	No			
	Tạo được 2 phôi: 1 phôi bình thường, 1 phôi chưa có kết quả, đang đợi chuyển phôi lần 1								
9	THC60	Thai lưu		THB60	SEA	+	THM60	SEA	+
	P1_60	+	+	P2_60	SEA	SEA	P3_60	No	No
	Tạo được 3 phôi: 1 phôi bình thường, đang đợi chuyển phôi; 1 phôi bị bệnh; 1 phôi chưa có thông tin								
10	THC58	Cd26	Cd17	THB58	Cd26	+	THM58	Cd17	+
	P1_58	+	+						
	Tạo được 1 phôi sinh thiết và chẩn đoán không mang gen, biểu hiện bệnh bình thường. Chưa chuyển phôi								
11	THC23	SEA	HBC	THB23	SEA	+	THM23	+	HBC
	P1_23	+	+	P2_23	+	-	P3_23	No	No
	P4_23	-	+	P5_23	+	+			
	Kết quả chuyển phôi: phôi số 1 và phôi 5 không mang gen được chuyển và hiện đang mang thai được 26 tuần								

các mẫu phôi và bố mẹ, con của các gia đình đã chẩn đoán thalassemia.

- Điện di kiểm tra sản phẩm.

KẾT QUẢ

Kết quả chẩn đoán các phôi của gia đình mang gen teo cơ tủy

Khuếch đại exon 7, exon 8 của gen SMN bằng kỹ thuật nested-PCR bằng hai cặp mồi đặc hiệu exon 7, exon 8 gen SMN qua hai vòng: chu trình nhiệt PCR được thực hiện trên máy khuếch đại gen ependorft trong điều kiện: 96°C, 5 phút; [94°C, 1 phút; 55°C, 1 phút; 72°C, 1 phút] x 25 chu kỳ; 72°C, 10 phút.

Lấy sản phẩm PCR của vòng 1 làm mẫu cho phản ứng PCR vòng 2. Chu trình nhiệt PCR được thực hiện trên máy khuếch đại gen ependorft trong điều kiện: 96°C, 5 phút; [95°C, 30 giây; 55°C, 30 giây; 72°C, 45 giây] x 35 chu kỳ; 72°C, 5 phút.

Sản phẩm PCR được ủ với enzyme giới hạn DraI và DdeI trong thời gian 2-3 tiếng. Điện di kiểm tra sản phẩm PCR trên gel agarose 3%.

- Sản phẩm sau khi cắt enzyme của exon 7 gen SMNt (188bp) và exon 7 gen SMNc (164bp và 24bp).
- Sản phẩm sau khi cắt enzyme của exon 8 gen SMNt (190bp) và exon 8 gen SMNc (120bp và 70bp).

Các phôi sinh thiết của 3 gia đình có con bị bệnh teo cơ tủy cũng được chẩn đoán bằng phương pháp này. Gia đình số 3 có 3 phôi sinh thiết ngày 3; gia đình số 7 thụ tinh được 3 phôi, nhưng các phôi không phát triển đến ngày 3, do vậy không có phôi sinh thiết; gia đình số 18 được 5 phôi sinh thiết ngày 3. Chúng tôi thu được một số kết quả được trình bày ở bảng 1.

Đồng thời, tất cả bố, mẹ của các bệnh nhân trên đều có mặt của exon 7, 8 gen SMNt và thực tế, các cặp bố mẹ đều là người không biểu hiện bệnh teo cơ tủy. Nghĩa là, chỉ cần có một nhiễm sắc thể trong cặp tương đồng số 5 có gen SMNt bình thường (dạng dị hợp) cũng dịch mã đủ lượng protein SMN cho tế bào thần kinh vận động

hoạt động bình thường. Các phôi bình thường của các gia đình này đã được chuyển phôi, kết quả, đến thời điểm hiện nay, có 2 gia đình có con bị bệnh teo cơ tủy đã có thai được 16 tuần và 24 tuần.

Kết quả chẩn đoán thalassemia của các gia đình và các mẫu phôi sinh thiết của 11 gia đình tham gia nghiên cứu (Bảng 2)

Các phôi sau sinh thiết được chẩn đoán di truyền bệnh thalassemia cho tất cả các phôi. Trong các gia đình, có một số tạo được phôi nhưng các phôi phát triển bất thường, do vậy không có phôi sinh thiết. Một số gia đình có phôi đã được chẩn đoán và đang đợi chuyển phôi. Một số gia đình khác có phôi đã chuyển lần 1 nhưng chưa đậu phôi, đang chờ chuyển lần 2. Kết quả, 2 gia đình đã đậu phôi và đang mang thai.

Từ những kết quả đạt được trong nghiên cứu, bước đầu chúng tôi đã xây dựng qui trình xác định đột biến gen SMNt gây bệnh teo cơ tủy và bệnh thalassemia và đã ứng dụng các qui trình này vào thực tế. Hiện tại, có 3 gia đình đã đậu phôi, trong đó, 2 gia đình có con bị teo cơ tủy (1 thai 16 tuần, 1 thai 24 tuần) và 1 gia đình có con bị thalassemia (thai 26 tuần).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daniels Graeme, Pettigrew Rachel, Thornhill Alan et al. (2001). Six unaffected livebirths following preimplantation diagnosis for spinal muscular atrophy. Mol Hum Reprod; Vol.7, No.10,995-1000.
2. Dreesen JC, Bras M, Die-Smulders C et al. (1998). Preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. Mol Hum Reprod; Vol.4, No.9,881-885.
3. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell; 80,155-165.
4. Ng IS, Law HY (2003). Challenges in screening and prevention of thalassaemia in Singapore. Asian-Oceanian Journal of Paediatrics and Child Health; 2:29-38.
5. Rodrigues NR, Owen N, Talbot K, Ignatius J, Dubowitz V, Davies KE (1995). Deletions in the survival motor neurone gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet; 4,631-634.
6. Taylor JE, Thomas NH, Lewis CM et al. (1998). Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. Eur J Hum Genet; 6,467-474.
7. Wang W, Kham SK, Yeo GH, Quah TC, Chong SS (2003). Multiplex minisequencing screen for common Southeast Asian and Indian betathalassaemia mutations. Clin Chem; 49:209-218.



VÔ SINH DO BIẾN ĐỔI CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG Ở BỆNH NHÂN SAU CHẤN THƯƠNG LIỆT TỦY

TS. Lê Vương Văn Vệ và cộng sự

Trung tâm Nam học - Hiếm muộn Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh nam ở bệnh nhân chấn thương cột sống liệt tủy là tình trạng người bị chấn thương cột sống liệt tủy có nhu cầu sinh sản, nhưng bản thân không thể tự trở thành “Cha sinh học”, mặc dù tinh hoàn vẫn sản xuất tinh trùng.

Chấn thương cột sống liệt tủy (spinal cord injury – SCI) là chấn thương gây tổn thương cột sống và tủy, làm liệt tứ chi hay hai chi dưới. SCI thường kết hợp đa chấn thương, tổn thương nhiều tạng trong ổ bụng (ruột, gan...), tiểu khung, lồng ngực (tim, phổi), tứ chi, sọ não... ở mức độ trầm trọng. Bệnh nhân sống sót được do cấp cứu kịp thời, điều trị tích cực và hợp lý.

Sau SCI, do tác động của đa chấn thương, người bệnh

trở thành tàn tật, cuộc sống bị thay đổi nhiều. SCI tác động đến toàn trạng cơ thể: hệ vận động, tiêu hóa, tâm thần kinh..., trong đó, có tác động của hệ tiết niệu - sinh dục..., dẫn đến bệnh nhân bị hội chứng bàng quang - thần kinh. Quá trình sinh tinh bị rối loạn do chức năng tinh hoàn bị ảnh hưởng theo chiều hướng không tốt, làm cho chất lượng tinh trùng thay đổi.

Khả năng cương dương và xuất tinh thay đổi, có đến 97% nam giới không thể xuất tinh sau SCI, nên không có khả năng trở thành cha sinh học bằng hoạt động tình dục tự nhiên.

Trên thế giới, hàng năm có hàng nghìn người bị chấn thương cột sống liệt tủy, trong đó, hơn 40% có nhu cầu sinh sản. Việt Nam chưa có nghiên cứu dịch tễ cộng đồng SCI, nhưng theo dự báo hàng năm, có cả

nghìn người bị SCI có nhu cầu sinh sản.

DỊCH TẾ HỌC

Theo số liệu của Trung tâm Thống kê Quốc gia Hoa Kỳ về SCI, Birmingham, Alabama tháng 12/2011, hàng năm, Hoa Kỳ có 28.450 người bị SCI... và hiện có khoảng 270.000 người đang sống bị SCI; trong đó, nam giới chiếm 80,6%. Nguyên nhân cao nhất là do tai nạn mô tô, chiếm tỉ lệ (39,2%). Tuổi trung bình bị SCI của những năm 1973-1979 là 28,7 tuổi; trong đó, 51,7% chưa kết hôn... Họ là những người có nhu cầu trở thành cha sinh học thực thụ. Kết quả nghiên cứu dịch tễ số ca chấn thương liệt tủy: từ năm 1959 đến ngày 30/07/2011, trung bình có 23 ca trên 1 triệu dân số (Medline / Embase, 2007). Trong đó, Bắc Mỹ là 40; Tây Âu là 16; Úc là 15; Trung Á là 25; Nam Á là 21; Caribbean là 19; Mỹ Latin là 19, Trung Mỹ là 24; Nam Mỹ là 25; Trung Phi dưới Sahara là 29, Tây Phi dưới Sahara là 21. Hàng năm trên thế giới có khoảng 162.000 người bị SCI (dao động 133.000-226.000) (Biểu đồ 1). Ở Hoa Kỳ, tuổi hay gặp nhất 15-34; trung bình là 28,7, chiếm khoảng 51% chưa kết hôn và những người kết hôn rồi cũng có thể chưa có con hoặc tiếp tục có nhu cầu sinh sản. Nghiên cứu được biểu thị trên biểu đồ số liệu từng châu lục, từng vùng của các nước (Biểu đồ 1).

Theo nghiên cứu về dịch tễ chấn thương cột sống liệt tủy của Kurtzke JF, tỉ lệ 30 ca / 1 triệu; ở nam giới gấp 5 lần nữ giới; ở người da màu gấp đôi người da trắng; 1/2 là do tai nạn mô tô, 1/4 do ngã và 1/10 là do chấn

thương thể thao; độ tuổi 15-35. Theo Rahimi-Movaghar và cộng sự (2013), tập hợp 64 nghiên cứu từ 28 nước đang phát triển, kết quả, có 25,5 ca chấn thương cột sống liệt tủy / 1 triệu dân số / năm (95% CI 21,7-29,4) và trong khoảng 2,1-130,7 / 1 triệu dân số / năm; nam / nữ: 4/1 (95% CI 80,3-85,2); tuổi trung bình: 32,4 (95% CI 29,7-35,2). Nguyên nhân do tai nạn mô tô (41,4%; 95% CI 35,4-47,4) và ngã (34,9%; 95% CI 26,7-43,1). Chấn thương liệt tủy hoàn toàn nhiều hơn không hoàn toàn (56,5%; 95% CI 47,6-65,3 và SCI: 43,0%; 95% CI 34,1-52,0). Gây liệt tủy hoàn toàn nhiều hơn không hoàn toàn (58,7%; 95% CI 51,5-66,0 và 40,6%; 95% CI 33,3-48,0).

Tóm lại, trên thế giới hàng năm có hàng chục nghìn người bị SCI, tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong khoảng 15-34 (trong độ tuổi sinh sản), trong đó, khoảng một nửa là chưa kết hôn..., chưa kể số kết hôn nhưng chưa sinh con.

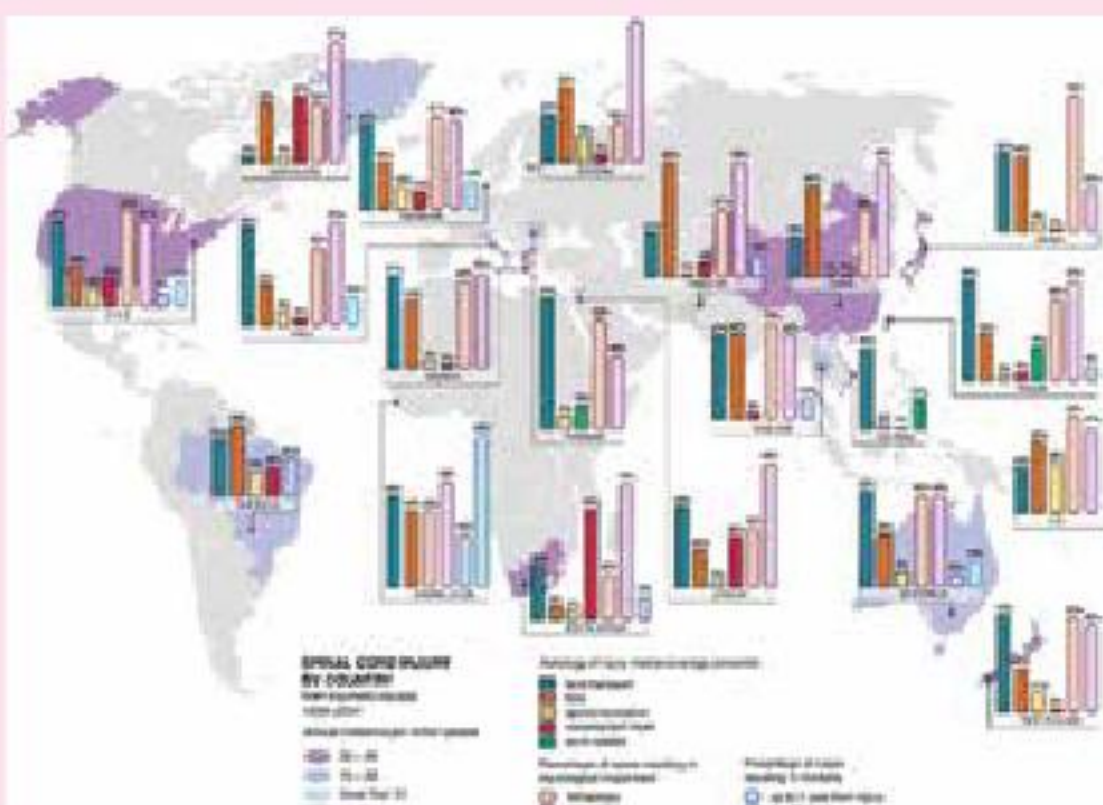
Ở Việt Nam, tỉ lệ chấn thương và tử vong cao. Theo Ủy ban An toàn Quốc gia Giao thông, có khoảng 9.000-10.000 người chết do tai nạn giao thông hàng năm và chưa có nghiên cứu dịch tễ về SCI; nhưng có thể ngoại suy (từ nghiên cứu kết quả tỉ lệ tử vong 5/100.000 người thì SCI khoảng 25/1.000.000 dân số) khoảng 50 người/triệu dân (ước tính 5.000 người/năm). Như vậy, Việt Nam cũng có cả nghìn người bị SCI có nhu cầu sinh sản (Biểu đồ 1).

CHẤT LƯỢNG TINH DỊCH SAU SCI

Những đặc điểm của tinh dịch

Mẫu tinh dịch của nam giới bị SCI có chất lượng kém, nên khả năng người vợ có thai thấp. Số lượng tinh trùng bình thường nhưng tỉ lệ sống và khả năng vận động giảm nhiều. Trung bình ở người bị SCI, tinh trùng vận động chỉ 20%, trong khi người bình thường là khoảng 70% (Biểu đồ 2). Tinh dịch của những người sau SCI có các đặc điểm:

- Phần lớn tinh trùng bất động là tinh trùng chết (tinh trùng bị đứt gãy và nhanh chóng mất khả năng vận động). Tinh trùng vận động kém hầu như không liên



quan đến mức độ thương tổn cột sống, tuổi, thời gian từ khi bị chấn thương hoặc tần suất xuất tinh.

- Chất lượng tinh dịch (số lượng và độ vận động) không giảm theo thời gian sau chấn thương.
- Tinh dịch ở người SCI có chất lượng giảm, không giống như tinh dịch của người nam vô sinh không bị SCI (Biểu đồ 2).

Tác động của toàn thân đến tinh dịch

Sau SCI, số lượng tinh trùng thay đổi không nhiều, nhưng tỉ lệ sống và độ vận động giảm nhiều. Nguyên nhân của tình trạng này vẫn chưa rõ ràng. Người bị chấn thương cột sống liệt tủy thường là đa chấn thương – loại chấn thương gây thương tổn toàn thân nặng nề. Khi bệnh nhân qua khỏi, mọi chức năng trong cơ thể từ tâm thần kinh, vận động (liệt toàn thân hay 2 chi dưới) đến chức năng nội tiết, tiêu hóa, gan mật, tiết niệu..., hệ miễn dịch đều bị giảm sút; thói quen sinh hoạt hầu như thay đổi hoàn toàn. Chính những vấn đề đó tác động trực tiếp đến trục đồi thị-tuyến yên-tinh hoàn. Hệ quả là khả năng tinh dục và sinh sản bị giảm sút; thể hiện lâm sàng là rối loạn cương dương (ED) và xuất tinh. Tỉ lệ sống và độ vận động của tinh trùng giảm – là những yếu tố trực tiếp gây vô sinh ở nạn nhân sau SCI.

Các yếu tố tác động đến tinh dịch

Vai trò của biến đổi hormone

Sự thay đổi sau SCI của trục đồi thị-tuyến yên gây thương tổn sinh tinh. Nghiên cứu nồng độ nội tiết

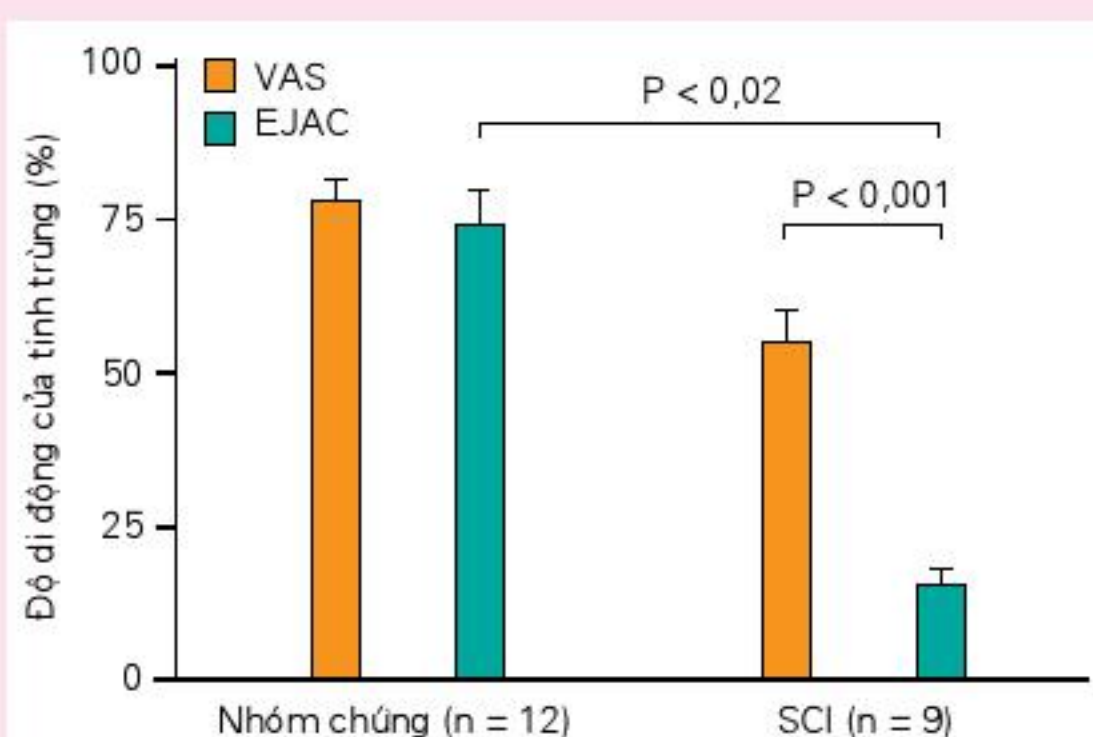
sinh dục sau SCI cho kết quả trái ngược. Một số nghiên cứu trên người và động vật cho kết quả nội tiết sinh dục biến đổi bất thường khi bị SCI, nhưng không chỉ ra được sự biến đổi nội tiết tương thích với chất lượng tinh trùng. Trong một nghiên cứu 66 bệnh nhân nam bị SCI, không thấy mối tương quan giữa chất lượng tinh trùng với nồng độ FSH, LH, testosterone và prolactin. Ngay cả nam giới bị azoospermia cũng không thấy FSH tăng cao trong máu. Như vậy, hormone sinh dục không góp phần cơ bản làm thay đổi chất lượng tinh dịch.

Vai trò của nhiệt độ bìu

Quá trình sinh tinh rất nhạy cảm với nhiệt độ, qui trình thường diễn ra ở nhiệt độ 35°C; khi nhiệt độ tăng lên, quá trình sinh tinh giảm. Một số nghiên cứu nhận thấy nhiệt độ vùng bìu tăng lên khi ngồi xe lăn và đóng bỉm. Chỉ một nghiên cứu nhận ra mối tương quan giữa nhiệt độ bìu với vận động của tinh trùng. Ngược lại, một số nghiên cứu khác lại không thấy sự khác biệt trên cùng chủ thể giữa nhiệt độ miệng và nhiệt độ bìu hoặc sự khác biệt giữa hai thông số này. Hơn nữa, nam giới bị SCI dù đi lại được (không phải ngồi xe lăn) nhưng chất lượng tinh dịch vẫn bị biến đổi xấu. Điều đó chỉ ra rằng có nhiều yếu tố tác động xấu đến vấn đề sinh tinh, không chỉ riêng việc ngồi xe lăn. Các nghiên cứu cắt ngang (cross-sectional study) hoặc cắt dọc (longitudinal study) chỉ ra rằng các thông số tinh dịch liên quan không ý nghĩa với thời gian bị SCI. Như vậy, các nghiên cứu không ủng hộ mạnh mẽ tăng nhiệt độ bìu là yếu tố nguyên nhân làm cho chất lượng tinh dịch bị biến đổi ở đàn ông bị SCI.

Vai trò của quản trị bàng quang

Ngăn ngừa rối loạn chức năng bàng quang luôn được khuyến cáo ở bệnh nhân sau SCI. Quản trị ngăn ngừa rối loạn chức năng bàng quang phụ thuộc vào các dạng khác nhau của bàng quang và chức năng cơ thắt sau SCI. Trong các nghiên cứu chỉ ra rằng đặt catheter bàng quang không liên tục thì chất lượng tinh dịch tốt hơn so với lưu catheter liên tục qua niệu đạo / trên mu hoặc hội chứng bàng quang tự động. Tuy vậy, nghiên cứu cũng không đưa ra kết luận quản trị bàng quang đường như



Biểu đồ 2. So sánh độ vận động của tinh trùng nhóm nam giới khỏe mạnh và nhóm bị SCI (Nguồn: Na Rev Urol (2000). Nature Publishing Group)

không phải là nguyên nhân có ý nghĩa làm thương tổn chất lượng tinh dịch ở nam giới sau bị SCI.

Vai trò của tân xuất xuất tinh

Theo nghiên cứu của Hamid R và cộng sự cùng nghiên cứu của Brackett NL và cộng sự, có đến 97% nam giới sau SCI không thể xuất tinh được, nếu không có sự trợ giúp của y học. Để xuất tinh diễn ra bình thường, hệ thần kinh - cảm giác - vận động và hệ cơ thắt đáy chậu và cơ trơn tiểu khung phải hoạt động bình thường. Nếu liệt hệ thống thần kinh - cơ này, bệnh nhân thường mất chủ động đại-tiểu tiện. Các cơ thắt luôn ở trạng thái giãn, cả cơ thắt cổ bàng quang và túi tinh. Ống phóng tinh lúc nào cũng mở thông với đường niệu đạo. Tinh dịch từ túi tinh tự nhiên theo niệu đạo ra ngoài. Khi tác động bằng y học, xuất tinh xuất hiện, nhưng tần suất giữa các lần xuất tinh không ảnh hưởng đến chất lượng tinh trùng. Tuy vậy, nhiều nghiên cứu điều tra ảnh hưởng của xuất tinh lặp lại lên chất lượng tinh dịch nhưng không thấy cải thiện được thông số. Các tìm kiếm này chỉ ra rằng tần số xuất tinh không phải là nguyên nhân tác động đến chất lượng tinh dịch ở nam giới bị SCI.

Đánh giá chức năng các tuyến sinh dục ở nam giới bị SCI

Tinh dịch bao gồm tinh trùng, dịch túi tinh và tiền liệt tuyến. Xét nghiệm tinh dịch nam giới bị SCI, chỉ số tinh trùng có rất nhiều bất thường; ví dụ: 27% nam giới SCI có tinh dịch màu nâu, màu sắc không trở lại bình thường ở lần xuất tinh kế tiếp, màu nâu không phải máu mà là biến đổi của dịch túi tinh. Nam giới bị SCI có nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến (prostate specific

antigen – PSA) cao trong máu, nhưng lại thấp trong tinh dịch, do rối loạn bài tiết của tiền liệt tuyến.

Xét nghiệm các chất sinh hóa trong tinh dịch thấy sự xuất hiện bất thường: yếu tố hoạt hóa tiểu cầu 9 platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH), các dạng phản ứng oxy hóa và somatostatin. Ngược lại, trong tinh dịch nam giới bị SCI, có nồng độ thấp của fructose, albumin, glutamic oxaloacetic transaminase, alkaline phosphatase, and TGF-beta 1 so với tinh dịch nam giới bình thường.

Tác động của tinh tương tới tinh trùng

Nghiên cứu cho thấy tinh tương trong túi tinh là chất góp phần giảm chất lượng tinh dịch. Thục nghiệm trộn tinh trùng của người bình thường với tinh tương của người bị SCI thì vận động của tinh trùng giảm nhanh. Tinh trùng trong dịch đường dẫn tinh của những người bị SCI có chất lượng tốt hơn trong dịch xuất tinh. Nghiên cứu chỉ ra môi trường tinh tương và dịch túi tinh là nguyên nhân gây thương tổn vận động của tinh trùng ở nam giới bị SCI.

Theo báo cáo của Brackett Nancy L và cộng sự (*Hình 1*), màu sắc tinh dịch cho thấy 27% nam giới bị SCI (tinh dịch có màu nâu): từ nâu nhạt đến nâu sẫm và ở lần xuất tinh sau, màu sắc vẫn không thay đổi.

Bạch cầu trong tinh dịch

Nam giới bị SCI có nồng độ bạch cầu cao bất thường trong tinh dịch. Ở người bình thường, nồng độ này chỉ cao khi nhiễm khuẩn đường tiết niệu - sinh dục, gây vô sinh. Các nghiên cứu nhận định rằng các tế bào này, nhìn chung liên quan đến chất lượng bất thường của tinh dịch. Nhưng phản ứng xảy ra giữa bạch cầu và tinh trùng chưa được hiểu rõ. Vận động chậm của tinh trùng ở nam giới bị SCI, dường như không phải đơn giản là nhiễm khuẩn tại cơ quan niệu dục, vì điều trị kháng sinh không cải thiện độ vận động tinh trùng trong tinh dịch.

Những bất thường về miễn dịch

Có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng SCI bị tác động rối loạn chức năng miễn dịch. Nghiên cứu nhận thấy rối loạn



Hình 1. Tinh dịch bị biến đổi màu sắc của 27% nam giới bị SCI: có màu nâu từ nhạt đến sẫm (Nguồn: Na Rev Urol (2000). Nature Publishing Group)

chức năng hệ thống thần kinh tự động tác động làm thay đổi hoạt động bình thường của đáp ứng miễn dịch gián đoạn đường thần kinh giao cảm của mạch bạch huyết và lách, trục đồi thị-tuyến yên-thượng thận hoặc thần kinh bình thường feedback từ ngoại vi lên các trung tâm này. Mối liên quan giữa các phát hiện này đối với một số bệnh ở trạng thái không rõ ràng. Khi kiểm tra tinh dịch của nam giới bị SCI thì hầu như đều tăng số lượng bạch cầu. Phân tích thấy rất nhiều tế bào lymphocyte T hoạt động hoạt hóa. Tế bào lymphocyte T được biết làm tăng bài tiết cytokine gây độc với tế bào, lymphocyte T hoạt động làm tăng khả năng hủy diệt các tế bào của cytokine.

Cytokine đóng vai trò quan trọng trong chức năng hệ thống miễn dịch. Tăng nồng độ cytokine có thể tác động xấu tới tinh trùng. Basu và cộng sự đo nồng độ 10 cytokine trong tinh dịch nam giới bị SCI và nhóm không bị SCI cùng tuổi, khỏe mạnh. Kết quả, 5/10 cytokine ở nam giới bị SCI tăng. Lưu ý đến cytokine đặc hiệu, bởi sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu (monoclonal antibody) trực tiếp ở tinh dịch sẽ cải thiện độ vận động của tinh trùng ở nam giới bị SCI.

Cơ chế làm tăng cytokine trong tinh dịch nam giới bị SCI chưa được biết, chúng tôi nghiên cứu thấy yếu tố viêm nhiễm có giá trị góp phần vào vấn đề này. Inflammasome là khả năng đáp ứng hoàn chỉnh của nhiều protein để hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh. Tinh dịch của nam giới bị SCI được đối chứng với nam giới khỏe mạnh, nghiên cứu 2 thành phần quan trọng cấu thành inflammasome: ASC và caspase 1. Nghiên cứu nhận thấy thành phần này tăng trong tinh dịch bị SCI liên quan tới tinh dịch của nhóm chứng, như vậy, mối liên quan giữa các protein này với tăng bài tiết của pro-inflammasome các cytokine IL-1 β và IL-18. Phát hiện này đề xuất vai trò của phức hợp inflammasome trong bất thường chất lượng tinh dịch ở nam giới bị SCI.

TÓM LẠI

Ở nam giới SCI, phần lớn tinh dịch có số lượng tinh trùng không đổi, nhưng hầu như tỉ lệ sống, độ vận động giảm nhiều và gây vô sinh. Các yếu tố như: nhiệt độ bìu, quản trị bằng quang, tần số xuất tinh, môi trường nội tiết tố, các yếu tố miễn dịch... và thời gian sau SCI

không cắt nghĩa đầy đủ, làm cho chất lượng tinh trùng kém. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra tinh tương góp phần làm giảm độ vận động của tinh trùng sau SCI. Trả lời các câu hỏi dẫn đến hiểu biết tốt nhất về thương tổn chất lượng tinh trùng sau SCI và việc đưa ra các phương pháp điều trị mới cho đàn ông vô sinh sau bị SCI là vấn đề cần nghiên cứu.

Trong khi các nghiên cứu còn chưa hiểu rõ nguyên nhân gây ra chất lượng tinh trùng giảm ở nam giới, sau khi bị SCI thì những năm gần đây, đã đạt được bước tiến dài trong nghiên cứu công nghệ hỗ trợ sinh sản, cho phép nam giới bị SCI có cơ hội cao trở thành cha sinh học. Chúng ta hi vọng rằng, những hiểu biết gần nhất về sinh sản sau SCI sẽ hỗ trợ các cặp đạt được mục tiêu của họ, được làm cha sinh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brackett Nancy L, Ibrahim Emad, Lynne Charles M (2011). Male Fertility Following Spinal Cord Injury: A Guide For Patients. 2nd edition. The Miami Project to cure Paralysis University of Miami School of Medicine.
2. Brackett Nancy L, Lynne Charles M, Ibrahim Emad, Ohi Dana A, Sonksen Jens (2010). Treatment of Infertility in Men With Spinal Cord Injury. CME Released: 02/16/2010. Valid for credit through 02/16/2011. <http://www.medscape.org/viewarticle/716893print>.
3. Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, Aballa TC, Lynne CM (2010). Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: an 18-year single center experience. J Urol; 183(6):2304-2308. doi: 10.1016/j.juro.2010.02.018.
4. De Forge D, Blackmer J, Garritty C et al. (2005). Fertility following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord; Vol.43, No.12,693-703.
5. Hamid R, Patki P, Bywate H, Shah PJR et al. (2006). Effects of repeated ejaculations on semen characteristics following spinal cord injury. Spinal Cord; 44,369-373. doi: 10.1038/sj.sc.3101849.
6. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M and Wing PC (2014). The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011. Spinal Cord; 52,110-116. doi:10.1038/sc.2012.158.
7. Rahimi-Movaghar Vafa, Sayyah Mohammad Kazem; Akbari Hesam; Khorramirouz Reza (2013). Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury in Developing Countries: A Systematic Review. Neuroepidemiology; 41:65-85. doi: 10.1159/000350710.
8. Rahimi-Movaghar V, Sayyah MK, Akbari H, Khorramirouz R, Rasouli MR, Moradi-Lakeh, Shokraneh F, Vaccaro AR (2013). Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury in Developing Countries: A Systematic Review. Neuroepidemiology; 41:65-85. doi: 10.1159/000350710.
9. Sanchez Ramos A, Vidal J, Jauregui ML et al. (2001). Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil in patients with different spinal cord injuries. Spinal Cord; Vol.39, No.12,637-643.
10. Spinal Cord Injury From Wikipedia, the free encyclopedia.
11. This is a publication of the National Spinal Cord Injury Statistical Center, Birmingham, Alabama (2012). <https://www.nscisc.uab.edu>.
12. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H et al. (2005). Male fertility in spinal cord trauma. International Brazilia Society of Urology; Vol.31, No.4,375-383.

"Journal Club" là chuyên mục 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.



NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN GIỮA VIÊM NHIỄM ÂM ĐẠO VỚI SINH NON VÀ TỬ VONG Ở TRẺ SAU KHI SINH

Study of association of bacterial vaginosis in preterm labor and fetal outcome

Durga Kumari P, Aruna G, Sugeetha G Naga

IAIM, 2015; 2(4):114-118

ThS. Huỳnh Thị Ngọc Ngân - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

TỔNG QUAN

Sự gia tăng tỉ lệ sinh non có liên quan đến các trường hợp viêm nhiễm, đặc biệt là viêm sinh dục và cụ thể là viêm nhiễm âm đạo. Nhiều nghiên cứu cho thấy viêm nhiễm âm đạo có liên quan với sảy thai, sinh non, vỡ màng ối sớm và nhiễm trùng ối. Điều trị viêm nhiễm âm đạo có thể giúp giảm nguy cơ sinh non. Trong hầu hết các trường hợp tử vong chu sinh thì nguyên nhân do sinh non chiếm khoảng 75%. Trong các nguyên nhân gây sinh non, viêm nhiễm chiếm khoảng 25-40%. Viêm nhiễm âm đạo tạo điều kiện cho các vi sinh vật

phát triển quá mức, bao gồm *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* và các vi khuẩn kỵ khí khác, từ đó dẫn đến giảm số lượng *Lactobacilli*. Vùng âm đạo bị nhiễm độc tố, nhiễm kiềm như trimethylamin gây nên mùi hôi, tanh khó chịu. Các tế bào clue cell gắn chặt vào những tế bào biểu mô đã bong tróc ra.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại trường Andhra Medical College, Khoa Sản Phụ khoa, Visakhapatnam, Ấn Độ.

Có 120 phụ nữ mang thai được chọn để nghiên cứu khi đến khám tại bệnh viện. Tất cả bệnh nhân được chia thành hai nhóm: nhóm nghiên cứu và nhóm kiểm soát, mỗi nhóm gồm có 60 người.

Các tiêu chí lựa chọn:

- Thai 28-37 tuần tuổi.
- Đơn thai.
- Bệnh nhân có nguy cơ sinh non như: eo tử cung 4 lần / 20 phút hoặc 8 lần / 60 phút, độ dày tử cung $\geq 80\%$, độ mở tử cung $> 1\text{cm}$ và không có rò rỉ dịch.

Các yếu tố loại trừ:

- Có sẵn các biến chứng sản khoa khác, các rối loạn chức năng, bất thường thai nhi hoặc tử cung, xuất huyết âm đạo.

Bệnh nhân cũng được hỏi kĩ về tiền sử mang thai và thăm khám chuyên khoa, bao gồm: khám vùng chậu để loại trừ rỉ ối và ghi chú kiểu sinh dự kiến.

Đặt mỏ vịt sạch và đã được bôi trơn vào âm đạo, xác định pH âm đạo bằng giấy thử pH. Dùng bông gạc tiết trùng để lấy mẫu từ âm đạo. Dùng giấy pH xác định bằng cách so với dãy màu chuẩn (Hình 1).

Mẫu phết âm đạo được đun nóng, cố định và nhuộm gram, sau đó quan sát dưới kính hiển vi 1.000X. Cho điểm 0-10 dựa trên hệ thống điểm Nugents. Clue cell cũng được đánh dấu trên mẫu soi âm đạo (Hình 2, 3).

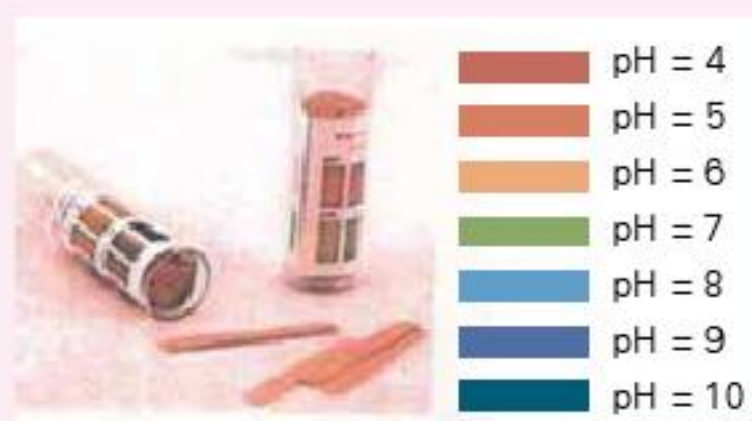
Chẩn đoán bệnh nhân có viêm nhiễm âm đạo nếu pH âm đạo $> 4,5$ và điểm Nugents ≥ 7 . Các thông số khác cũng góp phần cho việc chẩn đoán như: tuổi của người mẹ, yếu tố kinh tế xã hội, tiền sử sinh non, điểm Apgar và cân nặng của trẻ.

KẾT QUẢ

Hầu hết đối tượng bệnh nhân đều trong độ tuổi 21-25, điều kiện kinh tế xã hội thuộc nhóm 4 và 5. Do đó, hai nhóm đối tượng này có thể được dùng để so sánh. Trong nhóm nghiên cứu, 37 (61,6%) thai phụ mang thai lần đầu và trong nhóm kiểm soát là 35 (58,3%) (Bảng 1). Không có trường hợp nào sinh con thứ 3 trở lên. Trong nhóm nghiên cứu, 4,9% thai phụ có tiền sử sinh non, còn nhóm kiểm soát chỉ có 1,6% (Bảng 2). Nhóm nghiên cứu có 61,6% trường hợp thai < 34 tuần tuổi. Hầu hết các trường hợp trong nhóm nghiên cứu có pH $> 4,5$ ($P < 0,001$, độ tin cậy 99,9%), do đó, dữ liệu có ý nghĩa thống kê. So sánh kết quả nhuộm gram có 41,6% trường hợp sinh non trong nhóm nghiên cứu ($P < 0,01$), có ý nghĩa thống kê (Bảng 3). Trong nhóm nghiên cứu, 91,6% em bé sinh ra bị nhẹ cân, trong khi nhóm kiểm soát chỉ có 21,6% trẻ bị nhẹ cân. Khoảng 18,6% bé có Apgar < 6 đối với nhóm nghiên cứu và với nhóm kiểm soát thì 100% trường hợp có Apgar > 7 . Có 2 trường hợp thai chết lưu và 11 trường hợp bé tử vong sau khi sinh đối với các trường hợp thai < 34 tuần tuổi.

BÀN LUẬN

Sinh non, sinh nhẹ cân và trẻ chết sau khi sinh là những vấn đề rất nghiêm trọng trong sản khoa. Đã có nhiều nghiên cứu công bố nhiễm trùng đường sinh dục có thể dẫn đến sinh non. Hầu hết các trường hợp gây ra bởi viêm nhiễm âm đạo. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ viêm nhiễm âm đạo của nhóm nghiên cứu và nhóm kiểm soát lần lượt là 25/60 (41,6%) và 10/60 (16,6%), so sánh với các nghiên cứu khác như Renu Goyal và cộng sự (2004) là 31,6% và 15%; Vida modares Nejad và cộng sự (2008) là 25% và 11,3%; Kumar Aruna và



Hình 1. Giấy thử pH và dãy màu chuẩn



Hình 2. Clue cell không nhuộm màu



Hình 3. Clue cell nhuộm màu

Bảng 1. Số lượng các ca chia theo tuổi thai

Số tuổi thai (tuần)	Nhóm nghiên cứu (n = 60)	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)
28-32	12	20
33-34	25	41,16
35-37	23	38,3

Bảng 2. Số lượng các ca sinh non có viêm nhiễm âm đạo

Số tuổi thai	Tổng số ca viêm nhiễm âm đạo (n = 25) trong nhóm nghiên cứu	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)
< 34	14	56
> 34	11	44

Bảng 3. Kết quả nhuộm gram

Nhuộm gram	Nhóm nghiên cứu (n = 60)		Nhóm kiểm soát (n = 60)	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Viêm âm đạo dương tính	25	41,6	10	16,6
Viêm âm đạo âm tính	35	58,3	50	83,35

Bảng 4. Tỉ lệ viêm âm đạo giữa nhóm nghiên cứu và nhóm kiểm soát

Nghiên cứu	Nhóm nghiên cứu	Nhóm kiểm soát
Nghiên cứu đang báo cáo	25/60 (41,6%)	10/60 (16,6%)
Goyal Renu và cộng sự (2004)	31,6%	15%
Nejad Vida Modares và cộng sự (2008)	20/80 (25%)	9/80 (11,3%)
Aruna Kumar và cộng sự (2007)	44/100 (44%)	23/100 (23%)
Subtil Damien và cộng sự (2002)	13,8%	0%

Bảng 5. Giá trị pH đo được trong nhóm nghiên cứu

Giá trị pH	Nhóm nghiên cứu (n = 60)		Nhóm kiểm soát (n = 60)	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
< 4,5	27	45	47	78,3
> 4,5	33	55	13	21,6

cộng sự (2007) là 44% và 23% (Bảng 4).

Từ kết quả trên cho thấy trong nhóm nghiên cứu, viêm nhiễm âm đạo có thể gây sinh non, không phụ thuộc vào tiền sử trước đây bệnh nhân có sinh non hay không. pH âm đạo > 4,5 chiếm 55% trường hợp trong nhóm nghiên cứu, trong khi trong nhóm kiểm soát chỉ chiếm 13% (Bảng 5). Kết quả thống kê được thực hiện theo thử nghiệm chi bình phương và $P < 0,001$ (độ tin cậy 99,9%). Do đó, kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Saifon Chawanpaiboon. Trong nghiên cứu này, nhìn chung tỉ lệ viêm nhiễm âm đạo chiếm khoảng 33% trong nhóm sinh non. Kiểm tra pH âm đạo là phương pháp đơn giản và hiệu quả để chẩn

đoán viêm nhiễm âm đạo. Phương pháp này có thể được áp dụng nếu điều kiện phòng xét nghiệm không thể tiến hành nhuộm gram xác định (Mc Gregor và cs., 1995).

KẾT LUẬN

Sinh non chiếm tỉ lệ lớn trong các trường hợp tử vong khi sinh và tử vong chu sinh, một trong những nguyên nhân làm tăng đáng kể chi phí chăm sóc sức khỏe. Bất kì chương trình hoặc chiến lược giúp giảm sinh non đều có thể mang lại lợi ích kinh tế cho gia đình và xã hội. Nghiên cứu này đã chứng minh mối liên hệ giữa viêm nhiễm âm đạo, sinh non và những tác hại của vấn đề này.

XÉT NGHIỆM PROTEIN NIỆU 12 GIỜ TRONG CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT: MỘT TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP

The utility of 12-hour urine collection for the diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis

Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG

Obstet Gynecol 2015 Oct; 126(4):731-736. doi: 10.1097/AOG.0000000000001042.

BS. CKI. Hồ Cao Cường - Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Tiền sản giật chiếm 5-8% tổng số các thai kì, đặc trưng bởi tình trạng tăng huyết áp và tổn thương các cơ quan đích và là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong mẹ và tử vong chu sinh tại Hoa Kỳ.

Khuyến cáo gần đây của Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) về tăng huyết áp trong thai kì đã loại bỏ yếu tố protein niệu trong chẩn đoán tiền sản giật, nếu có những dấu hiệu tổn thương của cơ quan đích như: giảm tiểu cầu, tăng men gan, suy thận, phù phổi cấp hoặc những triệu chứng thần kinh khởi phát sớm.

Dù vậy, nếu vắng mặt những yếu tố bệnh nặng trên, việc định lượng protein niệu là một trong những xét nghiệm quan trọng còn lại nhằm lượng giá bệnh lý tăng huyết áp trong thai kì.

Định lượng protein niệu có thể sử dụng hình thức định lượng theo truyền thống là định lượng 24 giờ hoặc tỉ lệ protein / creatinine trong nước tiểu, tỉ lệ albumin / creatinine trong nước tiểu. Một vài nghiên cứu sử dụng tỉ lệ protein / creatinine niệu là một xét nghiệm nhanh nhằm loại bỏ sự cần thiết của protein niệu 24 giờ. Mặc dù các dữ liệu cho thấy rằng giá trị của tỉ lệ protein /

creatinine niệu cao hay thấp đi chăng nữa thì tùy vào từng tình huống lâm sàng, chúng ta vẫn sử dụng protein niệu 24 giờ là 1 xét nghiệm để đánh giá độ chính xác cuối cùng, protein niệu 24 giờ vẫn được coi như là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán sự hiện diện của protein trong nước tiểu ở thai phụ có rối loạn cao huyết áp.

Một số nghiên cứu sử dụng định lượng protein niệu 12 giờ để thay thế protein niệu 24 giờ nhằm giảm bớt thời gian chờ đợi kết quả và thời gian lấy mẫu nước tiểu, mà kết quả không thay đổi khi so sánh với protein niệu 24 giờ. Một tổng quan hệ thống được thiết lập cho các nghiên cứu thích hợp về lượng giá chẩn đoán của protein niệu 12 giờ khi so sánh với protein niệu 24 giờ ở những thai phụ có tiền sản giật. Bài tổng quan thực hiện phân tích gộp các dữ liệu nhằm đưa ra tóm lược các đặc trưng của chẩn đoán và lượng giá điểm cắt tối ưu của protein niệu 12 giờ để đối chiếu độ tin cậy, độ nhạy cũng như độ đặc hiệu khi so sánh với phương pháp xét nghiệm protein niệu 24 giờ. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp thực hiện trên 87 nghiên cứu, sau khi lọc các nghiên cứu không đủ chuẩn, chỉ còn 7 nghiên cứu được đưa vào phân tích. Trong các nghiên cứu, điểm cut-off sử dụng cho protein niệu 12 giờ trong giới hạn 100-165mg.

(Xem tiếp trang 131)

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ CHẤT CHỐNG OXY HÓA BỔ SUNG 3 THÁNG GIỮA THAI KÌ VÀ TIỀN SẢN GIẬT

The association between maternal antioxidant levels in midpregnancy and preeclampsia

Cohen JM, Kramer MS, Platt RW et al.

Am J Obstet Gynecol 2015; 213:695.e1-e13

BS. CKI. Bùi Quang Trung – Bệnh viện Mỹ Đức

Tiền sản giật (TSG) là một trong những nguyên nhân hàng đầu của sinh non và hàng loạt những vấn đề bệnh lý cũng như tử vong mẹ trên toàn cầu.

TSG thường được biết đến là một bệnh lý gồm hai giai đoạn. Trong đó, giai đoạn đầu tiên đặc trưng bởi sự rối loạn hoạt động chức năng bánh nhau mà hệ quả là tình trạng thiếu oxy nhau thai. Giai đoạn thứ hai là giai đoạn xuất hiện hội chứng bệnh lý ở người mẹ với đặc trưng là tình trạng rối loạn chức năng nội mô và các triệu chứng trên lâm sàng, bao gồm tăng huyết áp. Tuy nhiên, sự liên kết giữa hai giai đoạn này còn có nhiều chỗ chưa rõ ràng.

Hiện tượng oxy hóa do stress gây ra (oxidative stress) – OS và các chất chống oxy hóa (antioxidant) đã được đề cập nhiều trong thời gian gần đây trên nhiều lĩnh vực khác nhau của sản phụ khoa, vô sinh.

Liên quan đến TSG, có nghiên cứu cho thấy trong TSG, OS – một sự mất cân bằng giữa phản ứng oxy hóa và chống oxy hóa có thể là kết quả của sự bất thường tưới máu của bánh nhau thiếu oxy mạn tính. Các marker sinh hóa của OS được ghi nhận tăng lên trong trường hợp TSG so với thai kỳ bình thường. Đồng thời, nồng độ các vitamin chống oxy hóa trong các trường hợp TSG lại thấp hơn các trường hợp bình thường, mặc dù

các kết quả này không đồng nhất với nhau và thường được đo vào cuối thai kỳ. Từ những kết quả này, một giả định được đặt ra là stress oxy hóa có thể là một yếu tố kết nối hai giai đoạn bệnh lý của TSG. Theo sau đó, các chất chống oxy hóa có thể đóng một vai trò nhất định trong dự phòng TSG? Nồng độ thấp của các chất chống oxy hóa có thể xuất hiện trước khi các triệu chứng TSG biểu hiện? Đó cũng chính là câu hỏi của nghiên cứu được trình bày dưới đây.

Đây là một nghiên cứu bệnh chứng của các tác giả đến từ Canada và vừa được đăng tải trên American Journal of Obstetrics & Gynecology, số tháng 11/2015. Các tác giả tiến hành thu thập mẫu máu của thai phụ thuộc hai nhóm: nhóm TSG (n = 111) và nhóm không bị TSG (n = 441) vào thời điểm tuổi thai 24-26 tuần. Các trường hợp chỉ tăng huyết áp trong thai kỳ bị loại ra khỏi nghiên cứu. Phân tích mối liên quan giữa các chất chống oxy hóa và thời điểm khởi phát TSG. Sử dụng hồi qui logistic đa biến, có điều chỉnh theo BMI, số lần mang thai, bệnh lý đái tháo đường, tăng huyết áp, tình trạng hút thuốc lá, sắc tộc và cả tình trạng kinh tế xã hội.

Kết quả cho thấy có sự tương quan nghịch giữa các chất chống oxy hóa (α -tocopherol, tỉ lệ α -tocopherol / cholesterol, lycopene, lutein và carotenoid) với nguy



cơ TSG nói chung. Tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh thì chỉ có lutein liên quan đến nguy cơ TSG (OR = 0,60, 95% CI 0,46-0,77).

Liên quan đến phân nhóm TSG theo thời gian khởi phát, tỉ lệ α -tocopherol / cholesterol (RRRs = 0,67,

95% CI 0,46-0,99) và retinol (RRRs = 1,61, 95% CI 1,12-2,33) có liên quan với TSG khởi phát sớm, nhưng không liên quan với TSG khởi phát muộn. Lutein liên quan đến cả hai phân nhóm TSG khởi phát sớm (RRRs = 0,53, 95% CI 0,35-0,80) và muộn (RRRs = 0,62, 95% CI 0,47-0,82).

Như vậy, trong nghiên cứu này, hầu hết các chất chống oxy hóa có liên quan đến TSG khởi phát sớm nhiều hơn so với TSG khởi phát muộn. Điều này cho thấy OS hóa có thể đóng một vai trò nhất định trong cơ chế bệnh sinh của TSG khởi phát sớm. Các nghiên cứu trong tương lai thực hiện đo nồng độ các chất chống oxy hóa trước khi mang thai hay trong ba tháng đầu thai kỳ có thể giúp đánh giá mối liên quan nhân quả (nếu có) này. Trong nghiên cứu trên, lutein liên quan nghịch với cả hai dạng TSG. Do đó, hứa hẹn trong tương lai có thể xem xét sử dụng lutein trong dự phòng TSG. Tất nhiên, các mối quan hệ nhân quả này phải được xem xét kĩ càng ở các nghiên cứu trong tương lai trước khi bàn đến những thay đổi trên lâm sàng.

(Tiếp theo trang 129)

KẾT QUẢ

Phân tích cho thấy rằng kết quả xét nghiệm protein nước tiểu 12 giờ có độ nhạy 92%, khoảng tin cậy 86-96% và độ đặc hiệu là 99%, khoảng tin cậy 75-100%.

Khi xem xét trên đường cong ROC (so sánh độ nhạy trên trục Y và độ đặc hiệu trên trục X) cho thấy protein niệu 12 giờ có tính dự đoán cao khi so với protein niệu 24 giờ.

KẾT LUẬN

Bài phân tích chỉ ra rằng kết quả xét nghiệm định lượng protein niệu 12 giờ có độ nhạy và độ đặc hiệu cao khi so sánh với xét nghiệm protein niệu 24 giờ trong chẩn đoán tiền sản giật. Bài viết kiến nghị sử dụng xét

nghiệm protein niệu 12 giờ là xét nghiệm đáng tin cậy để chẩn đoán protein niệu trong bệnh lý rối loạn cao huyết áp trong thai kỳ. Ứng dụng điểm cắt trên lâm sàng là 150mg / 12 giờ (điểm cắt có liên quan đến độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 99%).

Sử dụng xét nghiệm định lượng protein niệu 12 giờ không những có tính tiện lợi hơn, chẩn đoán và xử trí trên lâm sàng nhanh hơn mà còn giảm chi phí cho người bệnh.

Các nghiên cứu trong tương lai nên khắc phục các giới hạn của các nghiên cứu, kể cả trong phân tích gộp này bằng cách sử dụng cỡ mẫu lớn hơn, xét nghiệm protein niệu theo một phương pháp đồng nhất và phân biệt xét nghiệm định lượng protein niệu 12 giờ trong ngày hay đêm.

LỢI ÍCH KINH TẾ CỦA VIỆC SỬ DỤNG LIỆU PHÁP ASPIRIN LIỀU THẤP TRONG DỰ PHÒNG TIỀN SẢN GIẬT TẠI HOA KỲ

A cost - benefit analysis of low-dose aspirin prophylaxis for the prevention of preeclampsia in the United States

Werner Erika F, Hauspurg Alisse K, Rouse Dwight J

Obstet Gynecol 2015; 126:1242-1250

BS. Lê Văn Khánh – Bệnh viện Mỹ Đức

Tiền sản giật (TSG) là tình trạng bệnh lý làm gia tăng đáng kể bệnh suất và tử suất của thai phụ và trẻ sơ sinh. Tại Hoa Kỳ, TSG và sản giật (SG) có mối liên quan trực tiếp đến 3,1-7,2% ca sinh, 1/7 trường hợp sinh non và 1/10 trường hợp tử vong mẹ. Có nhiều yếu tố nguy cơ liên quan bệnh lý TSG đã được tìm ra như: đái tháo đường, đa thai, mẹ lớn tuổi... và việc giảm thiểu các yếu tố nguy cơ này cũng đã được chứng minh có hiệu quả trong việc giảm xuất độ của bệnh lý TSG.

Về mặt can thiệp để dự phòng tình trạng TSG, hiện tại, mới chỉ có việc sử dụng liều thấp aspirin là can thiệp có được nhiều bằng chứng cho thấy là hiệu quả. Theo khuyến cáo của Đại học Sản Phụ khoa Hoa Kỳ, liệu pháp aspirin liều thấp nên được áp dụng cho những thai phụ có tiền sử phải sinh con trước 34 tuần do TSG hoặc những thai phụ có tiền sử hơn một lần bị TSG ở những lần mang thai trước. Gần đây, theo khuyến cáo trong hướng dẫn lâm sàng của Trung tâm Dịch vụ dự phòng Hoa Kỳ (US Preventive Services Task Force – USPSTF), thai phụ nằm trong nhóm có nguy cơ TSG cao (như đái tháo đường, tăng huyết áp mạn) nên sử dụng aspirin liều thấp hàng ngày, từ sau 12 tuần tuổi thai để giảm tỉ lệ bệnh suất cũng như các biến chứng của TSG. Ngoài ra, theo bằng chứng từ khuyến cáo này, việc sử dụng aspirin liều thấp cho nhóm phụ nữ có nguy cơ TSG còn giúp cải thiện dự hậu của thai kỳ như: giảm nguy cơ sinh non 14%, giảm nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử

cung 20%. Những khuyến nghị khác nhau đã giúp phát triển một mô hình quyết định để đánh giá rủi ro, lợi ích và chi phí của các cách tiếp cận khác nhau để dùng aspirin dự phòng cho phụ nữ mang thai ở Hoa Kỳ. Bên cạnh đó, cũng có nhiều khuyến cáo khác đưa ra những quan điểm khác nhau trong việc sử dụng aspirin liều thấp cho thai phụ về thời điểm nên sử dụng, đối tượng nên sử dụng, liều sử dụng...

Các nhà nghiên cứu đã thiết lập mô hình đánh giá bốn phương pháp sử dụng liệu pháp aspirin khác nhau trên thai phụ: nhóm 1 không được sử dụng aspirin; nhóm 2 được sử dụng aspirin dựa theo khuyến cáo của Đại học Sản Phụ khoa Hoa Kỳ; nhóm 3 được sử dụng aspirin dựa theo khuyến cáo của USPSTF; nhóm 4 là tất cả các sản phụ đều được sử dụng aspirin. Các yếu tố chi phí của việc sử dụng aspirin, tỉ lệ TSG, tỉ lệ sinh non và các tác dụng bất lợi của việc sử dụng aspirin được đưa vào phân tích.

Sau khi phân tích từ số liệu của khoảng 4 triệu lượt phụ nữ mang thai mỗi năm ở Hoa Kỳ, các nhà nghiên cứu đã cho ra các kết quả khá ý nghĩa. Tỉ lệ xuất hiện TSG ở các nhóm 1, 2, 3 và 4 lần lượt là 4,18%, 4,17%, 3,81% và 3,81%. Bên cạnh đó, nhóm các thai phụ được sử dụng aspirin có tỉ lệ sinh non và tử vong mẹ thấp hơn đáng kể so với nhóm không sử dụng, tuy nhiên, tỉ lệ nhau bong non, xuất huyết trong thai kỳ và bệnh lý hô hấp liên quan

aspirin cũng tăng nhẹ ở nhóm có sử dụng aspirin. So với nhóm không sử dụng aspirin, việc sử dụng aspirin liều thấp theo khuyến cáo của USPSTF giúp tiết kiệm 377,4 triệu đô la cho ngân sách dành cho chăm sóc y tế hàng năm, việc sử dụng aspirin thường qui cũng giúp tiết kiệm 365 triệu đô la mỗi năm. Qua phân tích, việc sử dụng aspirin liều thấp trong dự phòng TSG theo khuyến cáo của USPSTF cho thấy là biện pháp mang lại hiệu quả kinh tế cao nhất.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc sử dụng aspirin liều thấp theo khuyến cáo của Đại học Sản Phụ khoa Hoa Kỳ sẽ làm bỏ lỡ cơ hội để dự phòng TSG, sinh non và giảm chi phí điều trị ở thai phụ. Tốt nhất là aspirin nên được bắt đầu chỉ định từ trước tuổi thai 16

tuần để đạt được hiệu quả cao nhất. Nếu đúng theo quan điểm cần trọng, giảm thiểu các nguy cơ khi sử dụng aspirin liều thấp ở thai phụ, khuyến cáo của USPSTF cho thấy nhiều ưu điểm hơn việc sử dụng thường qui aspirin liều thấp. Tuy nhiên, việc sử dụng thường qui aspirin liều thấp cho thai phụ có tiềm năng giúp tối ưu hóa lợi ích phòng ngừa của aspirin và có vẻ là một phương pháp tiếp cận phù hợp, thuận tiện cho lâm sàng. Nhìn chung, cả hai cách sử dụng aspirin liều thấp theo khuyến cáo của USPSTF hay sử dụng thường qui aspirin liều thấp cho thai phụ đều mang lại nhiều lợi ích trong việc giảm bệnh suất, tử suất ở mẹ và trẻ sơ sinh, từ đó giúp tiết kiệm hàng triệu đô la chi phí dành cho chăm sóc y tế của Hoa Kỳ hàng năm.

Journal
Club

TỔN THƯƠNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU SAU PHẪU THUẬT PHỤ KHOA LÀNH TÍNH VÀ VAI TRÒ CỦA NỘI SOI BÀNG QUANG: CHỨNG CỨ TỪ TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP

Urinary tract injury at benign gynecologic surgery and the role of cystoscopy: a systematic review and meta-analysis

Teeluckdharay Brahmananda, Gilmour Donna, Flowerdew Gordon

Obstet Gynecol 2015; 126:1161-1169

BS. Lê Văn Khánh - Bệnh viện Mỹ Đức

Phẫu thuật phụ khoa có thể gây ra những bệnh lý chu phẫu như: tổn thương đường tiết niệu, tổn thương bàng quang, nhiễm trùng, xuất huyết nội, tắc mạch do huyết khối và thậm chí là tử vong. Những tổn thương đường tiết niệu tuy xảy ra không thường xuyên nhưng cũng có thể gây ra những bệnh lý nặng nề về sau. Những thương tổn xuất hiện kèm theo những di chứng và việc phải điều trị lâu dài những tổn thương này về sau làm ảnh hưởng khá nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Thời gian nằm viện điều trị của những trường

hợp phát hiện ra thương tổn hệ tiết niệu sau phẫu thuật của những ca được phát hiện ngay lúc phẫu thuật ngắn hơn 1,72 lần so với những ca thương tổn về sau mới được phát hiện. Do đó, việc chú ý phát hiện những tổn thương đường tiết niệu trong phẫu thuật phụ khoa từ lâu đã được các bác sĩ phụ khoa chú trọng. Việc nội soi bàng quang thám sát sau mổ sa sinh dục, nội soi cắt tử cung và một số trường hợp đặc biệt đã lần lượt được Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ, Đại học Sản Phụ khoa Hoa Kỳ và Diễn đàn Chất lượng quốc tế lần lượt đưa ra trong

các khuyến cáo của mình. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có khuyến cáo nghiêm ngặt nào cho việc nên thực hiện soi bàng quang thường qui sau khi phẫu thuật phụ khoa lành tính. Nội dung của nghiên cứu sau đây giúp đưa ra những số liệu về tần suất tổn thương đường tiết niệu sau phẫu thuật phụ khoa lành tính, từ đó đánh giá vai trò của việc nội soi bàng quang thường qui sau phẫu thuật phụ khoa lành tính.

Nghiên cứu được thiết kế theo dạng tổng quan hệ thống và phân tích gộp, có 79 nghiên cứu được đưa vào phân tích sau khi thỏa các tiêu chuẩn nhận và loại của nghiên cứu. Dữ liệu của các nghiên cứu được chia thành nhiều nhóm, theo các loại phẫu thuật khác nhau như: cắt tử cung ngả âm đạo, cắt tử cung ngả bụng, nội soi cắt tử cung và các loại phẫu thuật phụ khoa khác. Các nhà nghiên cứu tổng hợp tỉ lệ tổn thương niệu đạo, bàng quang sau từng loại phẫu thuật ở nhóm được nội soi bàng quang trong khi phẫu thuật và so sánh với nhóm không được nội soi bàng quang.

Kết quả nghiên cứu cho thấy khả năng phát hiện tổn thương niệu đạo, bàng quang sau phẫu thuật phụ khoa cao hơn rõ rệt khi bệnh nhân được thực hiện nội soi bàng

quang thường qui ngay trong lúc phẫu thuật. Trung bình, tỉ lệ tổn thương niệu đạo là 0,3% và tỉ lệ tổn thương bàng quang là 0,8%. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy trong 1.000 ca mổ phụ khoa, tỉ lệ phát hiện tổn thương niệu đạo sau mổ là 1,6 ca nếu bệnh nhân không được nội soi bàng quang thường qui và 0,7 ca nếu bệnh nhân được nội soi bàng quang thường qui sau mổ. Tương tự, trong 1.000 ca mổ phụ khoa, tỉ lệ phát hiện tổn thương bàng quang sau mổ là 0,8 ca nếu bệnh nhân không được nội soi bàng quang thường qui và 1 ca nếu bệnh nhân được nội soi bàng quang thường qui sau mổ.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc nội soi bàng quang thường qui trong cuộc mổ phụ khoa có hiệu quả rõ rệt trong việc tăng khả năng phát hiện tổn thương bàng quang và niệu đạo. Tuy nhiên, nếu thực hiện thủ thuật này từ sau khi đã hoàn tất cuộc mổ thì nó hầu như không có hiệu quả khác biệt trong việc phát hiện tổn thương bàng quang và niệu đạo của cuộc mổ phụ khoa lành tính. Bên cạnh đó, trước khi triển khai thực hiện nội soi bàng quang thường qui trong lúc mổ phụ khoa, các bác sĩ cũng cần được huấn luyện kĩ về mặt kĩ năng để hạn chế tối thiểu việc gây ra các tổn thương cho hệ niệu trong quá trình nội soi.



www.hosrem.org.vn

website hàng đầu về sản phụ khoa và vô sinh

TẦM SOÁT TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN PHÁT HIỆN LỆCH BỘI: GIÁ TRỊ TIỀN ĐOÁN DƯƠNG DỰA TRÊN DI TRUYỀN TẾ BÀO

Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings

Meck JM, Kramer Dugan E, Matyakhina L et al.

Am J Obstet Gynecol 2015; 213:214.e1-e5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpg.2015.04.001>

BS. Hà Nhật Anh – Bệnh viện Mỹ Đức

Chẩn đoán tiền sản không xâm lấn, tầm soát lệch bội cho thai nhi được áp dụng trên lâm sàng vào tháng 11/2011. Do không gây xâm lấn đến thai nhi, các bác sĩ sản khoa cũng như bệnh nhân khá ưa chuộng xét nghiệm này. Bắt đầu bằng việc tầm soát trisomy 21 (T21), hiện tại, tầm soát tiền sản không xâm lấn (noninvasive prenatal screening – NIPS) mở rộng tầm soát các loại lệch bội thường gặp như trisomy 13 (T13), trisomy 18 (T18), X và Y.

Nhóm tác giả nghiên cứu tất cả các trường hợp bệnh nhân có kết quả NIPS trước đó được gửi đến 4 trung tâm di truyền tế bào (GeneDx, Gaithersburg, MD; Stanford Hospital and Clinics, Palo Alto, CA; GenPath, Elmwood

Park, NJ; the Genetics Center GenPath, Smithtown, NY) trong khoảng thời gian 3 năm (2011-2014).

Xét nghiệm NIPS được thực hiện bởi 4 công ty khác nhau (Sequenom, Natera, Ariosa, Verinata). Các thuật ngữ “nguy cơ cao” (Ariosa, Natera), “phát hiện lệch bội” (Verinata) hoặc “dương tính” (Sequenom) được xem là “dương tính” trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu so sánh kết quả NIPS với kết quả phân tích lệch bội bằng các phương pháp lai, phân tích nhiễm sắc thể và / hoặc microarray.

Nghiên cứu so sánh kết quả di truyền tế bào trên 216 trường hợp có NIPS dương tính lẫn âm tính và phân loại kết quả NIPS thành các nhóm dương tính thật, dương tính giả, âm tính thật, âm tính giả. Chẩn đoán di truyền tế bào được xác định bằng chọc ối (n = 137), sinh thiết gai nhau (CVS) (n = 69), máu trẻ sơ sinh (n = 6) và các thành phần của thai (n = 4).

Có 4 trong số 216 trường hợp có nguy cơ bất thường trên > 1 T (trisomy) hoặc monosomy (M): T13, T18 và T21; T18 và XXY; T18 và XXX; M13, M18, M21 và MX. Tuổi thai trung bình 10-28⁵⁷ tuần. Trong các trường hợp được giới thiệu đến các trung tâm di truyền





sau NIPS, 90% là nguy cơ cao có siêu âm hình thái học thai bất thường hoặc tuổi mẹ lớn. Tuổi mẹ trung bình là 35,5. Có 182 trường hợp (84%) tuổi mẹ thấp nhất là 35 tuổi và 14 trường hợp (6%) tuổi mẹ không phải là yếu tố nguy cơ, nhưng siêu âm hình thái học thai có cấu trúc bất thường. Nhìn chung, trong 73 trường hợp (34%), các bác sĩ sản khoa đều ghi nhận thai có bất thường dựa trên siêu âm hình thái học thai nhi. Chỉ 26 trường hợp được gửi đến làm xét nghiệm di truyền tế bào có NIPS âm tính, trong số đó, có 18 trường hợp phát hiện bất thường trên siêu âm. Nói cách khác, 69% ca được gửi đến làm xét nghiệm chẩn đoán có kết quả NIPS âm tính và phát hiện bất thường trên siêu âm hình thái học. Phân tích di truyền tế bào được thực hiện trên 137 ca chọc ối, 69 ca sinh thiết gai nhau, 4 ca từ các sản phẩm của thai và 6 ca từ mẫu máu thai nhi.

Khi so sánh kết quả NIPS với xét nghiệm di truyền tế bào chẩn đoán (phân tích nhiễm sắc thể của các trường hợp), nghiên cứu cho kết quả 69% (129/186) NIPS dương tính là dương tính thật, trong khi 96% trường hợp (25/26) NIPS âm tính là âm tính thật. Loại bất thường hay gặp là T21 (99 kết quả NIPS): có 92 trường hợp là dương tính thật, 7 trường hợp dương tính giả. Có 5 trong 7 trường hợp dương tính giả với T21 có một số điểm đặc biệt lưu ý như sau: 2 ca dương tính giả T21 là thai kì song thai, 1 ca song thai có một thai ngưng tiến triển khoảng 10 tuần. Một trường hợp CVS cho kết quả là thể khảm T21, nhưng phân tích nhiễm sắc thể trong dịch ối

cho kết quả karyotype bình thường – đây là một trường hợp thể khảm khu trú ở bánh nhau, thai kì này vẫn được tiếp tục. Hai trường hợp có NIPS dương tính với T21 có kết quả karyotype bình thường trên CVS. Tóm lại, T21 có giá trị tiên đoán dương rất cao với 92/99 trường hợp là dương tính thật.

Các kết quả NIPS dương tính với các bất thường nhiễm sắc thể khác có cỡ mẫu nhỏ, nên kết quả của giá trị tiên đoán dương thấp hơn và khoảng tin cậy 95% lớn. MX (n = 26) có giá trị tiên đoán dương thấp nhất là 23%, trong khi đó, T18 (n = 24) và T13 (n = 11) là 58% và 45%. Một trường hợp NIPS cho kết quả là âm tính giả, có liên quan đến T13.

Có 2 trường hợp tam bội (triploidy), nhưng cả 2 trường hợp này không thực hiện xét nghiệm với các công ty cam kết có khả năng phát hiện tam bội nên không được xếp loại vào âm tính giả.

KẾT QUẢ

Giá trị tiên đoán dương (PPV) của trisomy 21 là 93% (n = 99; 95% CI 86-97,1%), trisomy 18 là 58% (n = 24; 95% CI 36,6-77,9%), trisomy 13 là 45% (n = 11; 95% CI 16,7-76,6%), monosomy X là 23% (n = 26; 95% CI 9-43,6%), XXY là 67% (n = 6; 95% CI 22,3-95,7%).

Trong số 26 trường hợp NIPS âm tính, phân tích di truyền tế bào cho kết quả 1 trường hợp (4%) âm tính giả (trisomy 13).

KẾT LUẬN

Trisomy 21 – loại lệch bội có tỉ lệ lưu hành cao nhất, cho tỉ lệ dương tính thật và giá trị tiên đoán dương cao nhất. Tuy nhiên, các loại lệch bội khác có tỉ lệ lưu hành thấp hơn, cho tỉ lệ dương tính giả cao, giá trị tiên đoán dương thấp. Bệnh nhân và các nhà lâm sàng cần hiểu rõ giới hạn của xét nghiệm tầm soát và việc cần thiết thực hiện xét nghiệm chẩn đoán trong một số trường hợp để cho ra một quyết định chính xác.

SINH CON SAI MỔ LẤY THAI

Birth after previous caesarean birth

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green-top Guideline Oct 2015; No.45

ThS. Hê Thanh Nhã Yến - Bệnh viện Mỹ Đức
(lược dịch theo Khuyến cáo của RCOG 10/2015)

Theo tổng kết của Tổ chức Y tế Thế giới tháng 04/2015, tỉ lệ mổ lấy thai ngày càng gia tăng ở các nước đã và đang phát triển. Vì vậy, việc cân nhắc phương thức sinh ở đối tượng thai phụ đã có tiền sử mổ lấy thai được các bác sĩ lâm sàng rất quan tâm.

Tháng 10/2015, Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoàng gia

Anh (RCOG) đưa ra khuyến cáo mới về vấn đề này. Theo đó, việc chọn lựa giữa sinh ngả âm đạo và mổ lấy thai chủ động trên nhóm thai phụ này cần được tiến hành dựa trên sự thống nhất, thể hiện qua cam kết giữa bác sĩ và thai phụ sau khi thai phụ được cung cấp đầy đủ thông tin và tư vấn về ưu khuyết điểm của từng phương thức.

TÓM TẮT CÁC KHUYẾN CÁO

Khuyến cáo	Mức chứng cứ
ĐỐI TƯỢNG LỰA CHỌN SINH NGẢ ÂM ĐẠO	
Thai phụ nào phù hợp sinh ngả âm đạo?	
Phụ nữ mang đơn thai ngôi chỏm, từ 37 tuần trở lên, tiền sử một lần mổ lấy thai đường mổ ngang đoạn dưới tử cung, có thể có hoặc không có tiền sử sinh ngả âm đạo	B
Chống chỉ định sinh ngả âm đạo?	
Phụ nữ có tiền sử vỡ tử cung, vết mổ dọc thân tử cung hoặc có chống chỉ định sinh ngả âm đạo trong lần mang thai này (nhau tiền đạo...)	D
Phụ nữ có tiền căn ≥ 2 lần mổ lấy thai có thể sinh ngả âm đạo không?	
Có thể. Cần được một chuyên gia sản khoa tư vấn rõ về nguy cơ vỡ tử cung, tử vong mẹ và khả năng thành công. Chuyển dạ nên được theo dõi ở trung tâm có thể tiến hành mổ lấy thai cấp cứu	C

TƯ VẤN TIỀN SẢN	
Mục tiêu chung	
Nên dùng bảng kiểm thường qui trong khi tư vấn, bao gồm cam kết và ý kiến của thai phụ	B
Nguy cơ và lợi ích của sinh ngã âm đạo so với mổ lấy thai từ 39 tuần tuổi thai? Thai phụ nên được tư vấn như thế nào?	
Nguy cơ lớn nhất của các kết cục thai kì xấu xảy ra khi thử thách sinh ngã âm đạo thất bại dẫn đến mổ lấy thai cấp cứu	B
Nguy cơ vỡ tử cung khi sinh ngã âm đạo ở phụ nữ có tiền sử mổ lấy thai là 0,5% (1 trong 200 trường hợp)	B
Nguy cơ tuyệt đối của tử vong sơ sinh liên quan sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai là rất thấp và gần giống như sinh ngã âm đạo ở phụ nữ sinh con so	C
Mổ lấy thai chủ động lặp lại có liên quan với tăng nhẹ nguy cơ nhau tiền đạo, nhau cài răng lược trong những lần mang thai sau và tăng khả năng dính vùng chậu, gây khó khăn cho những lần phẫu thuật vùng bụng chậu trong tương lai nếu có	C
Nguy cơ tử vong sơ sinh đối với mổ lấy thai chủ động lặp lại là cực thấp, nhưng nguy cơ bệnh lí hô hấp ở trẻ sơ sinh tăng nhẹ nếu mổ trước 39 tuần tuổi thai. Nguy cơ này có thể được hạn chế nếu sử dụng liệu pháp corticoid ngay trước mổ	C
Tỉ lệ thành công của sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai là 72-75%	C
Yếu tố dự báo khả năng sinh ngã âm đạo thành công: phụ nữ từng sinh ngã âm đạo, đặc biệt từng sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai thành công là yếu tố dự báo khả năng lần sinh ngã âm đạo này thành công đến 95-90% và giảm nguy cơ vỡ tử cung	
Theo dõi trong chuyển dạ sinh ngã âm đạo	
Cần tiến hành ở cơ sở y tế được trang bị nhân lực và trang thiết bị đầy đủ để theo dõi thai liên tục, có thể mổ lấy thai cấp cứu và đơn vị chăm sóc hồi sức nhi sơ sinh	
Gây tê ngoài màng cứng không chống chỉ định trong sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai, nhưng việc thai phụ cần nhiều thuốc giảm đau khi chuyển dạ cần được lưu ý về nguy cơ vỡ tử cung tiềm ẩn	D
Đặt máy theo dõi tim thai liên tục trong suốt thời gian chuyển dạ, bắt đầu từ khi có cơn gò tử cung đều đặn	D
Khởi phát chuyển dạ ở thai phụ có tiền sử mổ lấy thai	
Thai phụ cần được tư vấn về nguy cơ vỡ tử cung tăng 2-3 lần, nguy cơ mổ lấy thai tăng 1,5 lần trong khi khởi phát chuyển dạ	D

Bác sĩ lâm sàng cần lưu ý rằng khởi phát chuyển dạ bằng phương pháp cơ học (tách ối hoặc đặt Foley) có liên quan đến giảm nguy cơ nứt sọ mở cũ so với khởi phát bằng prostaglandin	D
Mổ lấy thai lặp lại chủ động	
Nên mổ lấy thai chủ động sau 39 tuần tuổi thai	A
Kháng sinh nên được sử dụng trước khi rạch da bụng	B
Thai phụ mang thai non tháng muốn sinh ngả âm đạo nên được tư vấn về khả năng thành công tương tự với thai đủ tháng, nhưng nguy cơ vỡ tử cung thấp hơn	B

SO SÁNH NGUY CƠ VÀ LỢI ÍCH CỦA SINH NGẢ ÂM ĐẠO VÀ MỔ LẤY THAI CHỦ ĐỘNG Ở THAI PHỤ MANG THAI TỪ 39 TUẦN CÓ TIỀN SỬ MỔ LẤY THAI

	Sinh ngả âm đạo	Mổ lấy thai từ 39 tuần
Kết cục ở mẹ	72-75% thành công. Nếu thành công, thời gian phục hồi nhanh 0,5% nứt sọ mở cũ. Nếu xảy ra, nguy hiểm cho mẹ và tử vong cho thai - Tăng khả năng sinh ngả âm đạo trong tương lai - Nguy cơ tổn thương cơ vòng hậu môn là 5% và cân nặng thai là yếu tố dự báo mạnh nhất. Tỷ lệ sinh giúp tăng đến 39% - Nguy cơ tử vong mẹ là 4/100.000 (95% CI 1/100.000-16/100.000)	- Chủ động thời gian sinh con ở một số thai phụ - Nguy cơ vỡ tử cung cực thấp < 0,02% - Thời gian hồi phục chậm - Giảm nguy cơ sa cơ quan vùng chậu và tiểu không tự chủ so với sinh ngả âm đạo trong thời gian ngắn sau sinh - Có thể kèm triệt sản nếu có nhu cầu - Tiền lượng cho lần mang thai sau: khả năng mổ lấy thai, tăng nguy cơ nhau tiền đạo, nhau cài răng lược, dính vùng chậu - Nguy cơ tử vong mẹ 13/100.000 (95% CI 4/100.000-42/100.000)
Kết cục ở trẻ sơ sinh	- Nguy cơ suy hô hấp thoáng qua 2-3% 10/10.000 (0,1%) nguy cơ thai lưu trên 39 tuần trong quá trình chờ chuyển dạ tự nhiên (tương tự phụ nữ mang con so) 8/10.000 (0,08%) nguy cơ thiếu oxy não cục bộ 4/10.000 (0,04%) nguy cơ tử vong chu sinh liên quan chuyển dạ (tương tự phụ nữ mang con so)	- Nguy cơ suy hô hấp thoáng qua 4-5% (6% nếu sinh trước 39 tuần). Nguy cơ có thể giảm thiểu nếu sử dụng liệu pháp corticoid trước sinh, tuy nhiên cần lưu ý tác dụng ngoại ý lâu dài 1/10.000 (< 0,01%) nguy cơ tử vong chu sinh do thiếu máu não cục bộ

CÁC GIẢ THUYẾT VỀ SỰ HÌNH THÀNH KHIẾM KHUYẾT – HAY CHỖ HỖ Ở SỢ MỔ LẤY THAI

Why do niches develop in caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development

Vervoort AJMW, Littenbogaard LB et al.

Hum Reprod 2015 Dec; 30(12):2695-2702. Published online 2015 Sep 25.
doi: 10.1093/humrep/dev240

BS. CKI. Bùi Quang Trung - Bệnh viện Mỹ Đức

Mổ lấy thai thực sự có ý nghĩa trong các trường hợp nhau tiền đạo, nhau cài răng lược hay thai suy... Tuy nhiên, trong vài thập kỉ vừa qua, tỉ lệ mổ lấy thai đã không ngừng gia tăng với nhiều chỉ định "rộng tay" hơn. Năm 2010, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến cáo tỉ lệ mổ lấy thai tối ưu nên ở mức 15%. Nhưng ở nhiều nơi, tỉ lệ này thậm chí còn cao hơn khuyến cáo của WHO đến vài lần.

Sở dĩ WHO phải ra khuyến cáo như vậy bởi đã có nhiều báo cáo về kết cục bất lợi xảy ra sau mổ lấy thai được ghi nhận. Ngoài các vấn đề thai bám sẹo mổ cũ, nhau cài răng lược đã được đề cập tới từ lâu. Các triệu chứng xuất huyết âm đạo bất thường tuổi mãn kinh, đau bụng kinh, đau vùng chậu mạn tính, đau khi giao hợp... hay hiếm muộn được cho là liên quan đến khiếm khuyết hay hở sẹo mổ lấy thai cũ.

Y văn thế giới trong thời gian vài năm trở lại đây đề cập khá nhiều về vấn đề này. Ở nước ta, cũng đã bắt đầu tập trung đến những bất thường xảy ra liên quan đến hở sẹo mổ lấy thai cũ. Có ít nhất hai báo cáo đã được trình bày tại các hội nghị do HOSREM tổ chức. Về mặt thực hành, khoảng 2 năm trở lại đây, Bệnh viện Mỹ Đức đã tiến hành phẫu thuật sửa chữa hở sẹo mổ lấy thai cũ kết hợp linh hoạt giữa mổ mở và phẫu thuật nội soi cho những đối tượng bệnh nhân bị ú mủ ở chỗ hở sẹo, rong huyết kéo dài, chuyển phôi thất bại nhiều lần nghi do

ú dịch ở chỗ hở sẹo... và kết quả bước đầu đã cho thấy những kết quả khá khả quan.

Tuy vậy, việc làm sao để giảm thấp tỉ lệ bệnh nhân bị hở sẹo sau mổ lấy thai mới là vấn đề đáng quan tâm hơn. Nhằm giúp hiểu rõ hơn về nguyên nhân và các yếu tố thuận lợi cho việc hình thành chỗ hở sẹo, một nhóm tác giả đến từ Hà Lan vừa đưa vấn đề này lên thảo luận trên *Human Reproduction* bằng một bài tổng hợp toàn bộ y văn hiện nay.

Vậy có những yếu tố liên quan nào? Theo các tác giả, các giả thuyết được chia làm hai nhóm: các vấn đề liên quan đến phẫu thuật và các vấn đề thuộc về người bệnh.

- **Giả thuyết thứ nhất:** vết mổ quá thấp ở đoạn dưới tử cung, thậm chí mổ ở cổ tử cung gây cản trở quá trình liền sẹo. Giải thích cho giả thuyết này, các tác giả phân tích:
 - Mô cổ tử cung có chứa các tuyến tiết ra chất nhầy cản trở quá trình lành vết mổ.
 - Việc tiết chất nhầy tại vết mổ có thể gây nút vết mổ.
 - Việc tích tụ chất nhầy tại chỗ góp phần tạo thành các nang chứa dịch, theo thời gian sẽ tạo ra những hốc lớn ở vị trí vết mổ.
- **Giả thuyết thứ hai:** đóng không đủ các lớp cơ tử cung do khâu một lớp liên tục, kĩ thuật khâu niêm mạc

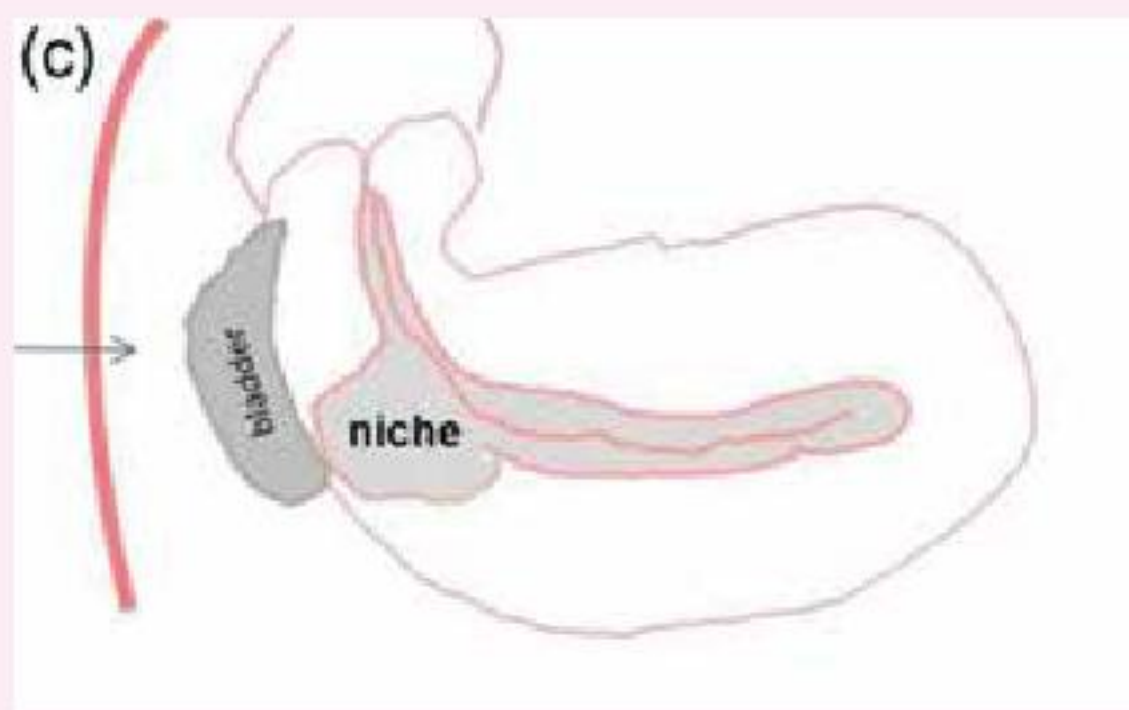
không đúng, sử dụng các mũi khâu khóa chỉ:

- Khâu cơ tử cung không lấy hết lớp cơ sâu bên trong, nên các lớp này không được liền lại với nhau, do đó tạo thành khoảng hở bên dưới vết mổ. Kỹ thuật khâu niêm mạc không được thực hiện đúng sẽ dễ đưa đến tình trạng này.
 - Các kỹ thuật khâu một lớp liên tục được cho là làm cho vết mổ mỏng hơn so với khâu hai lớp, sử dụng các mũi khâu khóa chỉ gây thiếu oxy tại mô cơ tử cung và làm cho quá trình liền vết may không được tốt. Tuy nhiên, những dữ liệu hiện có chưa đủ để khẳng định được kỹ thuật khâu nào thực sự tối ưu trong việc phòng ngừa hở sẹo mổ lấy thai.
- *Giả thuyết thứ ba:* hình thành dính giữa sẹo mổ tử cung và thành bụng sau phẫu thuật:
 - Việc không đóng phúc mạc ổ bụng, cầm máu không tốt, nhiễm trùng, sử dụng các loại chỉ khâu hay các vật liệu khác dễ gây dính... có thể tạo ra những dải dính từ sẹo mổ ở tử cung lên thành bụng. Các dải dính này gây co kéo sẹo mổ ở cơ tử cung về phía thành bụng, gây khó khăn cho việc liền sẹo và tạo điều kiện thuận lợi cho việc hở sẹo. Trong trường hợp có dây dính này, một yếu tố khác tạo thuận lợi cho việc hình thành

những chỗ khuyết bên dưới sẹo mổ lấy thai – đó là tử cung gập sau.

- *Giả thuyết thứ tư:* các bệnh lý và các yếu tố thuộc về người bệnh làm cản trở quá trình lành vết mổ:
 - Các yếu tố BMI, tiền sản giật, tăng huyết áp... được cho là có liên quan đến việc gia tăng tỉ lệ hở sẹo. Tuy nhiên, cơ chế vẫn chưa rõ ràng.
 - Tỉ lệ hở sẹo tái phát đã được ghi nhận. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa đủ dữ kiện để giải thích tình trạng này.

Những giả thuyết được đưa ra ở trên phần nào cho chúng ta có cái nhìn rõ ràng hơn về nguyên nhân hình thành hở sẹo mổ lấy thai. Từ đó, chúng ta có cơ sở ban đầu để thực hiện những thay đổi trong thực hành lâm sàng nhằm làm giảm tỉ lệ hình thành hở sẹo mổ lấy thai. Đồng thời, những điều còn chưa được rõ ràng đã được các tác giả gọi mở giúp chúng ta có thể định hướng thực hiện các nghiên cứu để tìm ra các biện pháp tối ưu trong việc phòng ngừa hay làm giảm tối đa tỉ lệ hở sẹo mổ lấy thai. Trước mắt, việc thiết thực nhất cần làm là giảm tỉ lệ mổ lấy thai. Bởi có một điều chắc chắn, sinh thường sẽ không gây hở sẹo cùng những biến chứng liên quan đến mổ lấy thai khác.



Hình ảnh minh họa: (a, b) Hình ảnh hở sẹo mổ lấy thai trên siêu âm, (c) Hình vẽ minh họa, (d) Hình ảnh hở sẹo quan sát bằng nội soi buồng tử cung

KHUYẾN CÁO NHỮNG ĐIỂM CẦN TƯ VẤN TRƯỚC KHI THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM TẦM SOÁT TRƯỚC SINH KHÔNG XÂM LẤN (GỌI TẮT LÀ NIPT – NONINVASIVE PRENATAL TESTING)

Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective

Sachs Amy, Blanchard Leah, Buchanan Amanda, Norwitz Enrol, Bianchi Diana W

Prenatal Diagnosis 2015; 35:968-971. doi: 10. 1002/pd.4666

BS. CKI. Phan Thị Ngọc Minh – Bệnh viện Mỹ Đức

Sự thống nhất trong việc sử dụng xét nghiệm tầm soát trước sinh không xâm lấn – NIPT đã làm thay đổi một cách đáng kể những thảo luận xung quanh các xét nghiệm sàng lọc lệch bội. Việc sử dụng NIPT trên lâm sàng hiện nay gia tăng rất mạnh vì ưu điểm vượt trội so với sàng lọc bằng sinh hóa máu hay sàng lọc bằng siêu âm, bao gồm: độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi sàng lọc những lệch bội thường gặp; có thể xét nghiệm ở thời điểm rất sớm trong thai kỳ (10 tuần).

Những chuyên gia cũng như hiệp hội chuyên ngành khuyến cáo cần tư vấn trước xét nghiệm để bệnh nhân hiểu rõ và lựa chọn có làm xét nghiệm hay không. Việc tư vấn cần đề cập đến lợi ích và những hạn chế của kỹ thuật NIPT do các phòng xét nghiệm cung cấp. Các hiệp hội chuyên ngành gần đây khuyến cáo NIPT có thể được đưa ra xem xét là 1 lựa chọn cho nhóm phụ nữ có nguy cơ sinh con lệch bội cao như: ≥ 35 tuổi, có những dấu hiệu trên siêu âm gợi ý thai tăng nguy cơ lệch bội, tiền sử sinh con bị lệch bội trước đó hay

trong trường hợp thai có nguy cơ trisomy 13 và trisomy 21 cao ở ba mẹ có bộ nhiễm sắc thể (NST) ghi nhận chuyển đoạn Robertsonian cân bằng (parental balanced Robertsonian translocation). Hiệu quả của NIPT trên nhóm đối tượng nguy cơ lệch bội mức độ trung bình hiện vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

Hiện tại, NIPT cũng được sử dụng trên lâm sàng để tầm soát 5 hội chứng vi mất đoạn NST và 3 trường hợp lệch bội là nguyên nhân gây sẩy thai sớm như: trisomy 9, trisomy 16 và trisomy 22, tuy vậy, cho đến hiện tại, những dữ liệu về NIPT trong việc tầm soát 5 hội chứng vi mất đoạn vẫn còn hạn chế: tỉ lệ âm tính giả không thống kê được, không có mối liên quan giữa mẹ lớn tuổi và các hội chứng vi mất đoạn, tỉ lệ dương tính giả của NIPT trong trường hợp này nhiều khả năng cao hơn tỉ lệ dương tính giả của NIPT trong tầm soát lệch bội thường gặp.

NIPT tầm soát lệch bội thường gặp trong song thai

cũng đã được đưa vào ứng dụng, tuy nhiên, dữ liệu công bố về độ nhạy và độ đặc hiệu của NIPT trong trường hợp này vẫn còn hạn chế. Mặc dù vậy, tỉ lệ phát hiện của NIPT trong trường hợp song thai cao hơn tỉ lệ phát hiện của xét nghiệm sinh hóa và siêu âm trong tầm soát lệch bội.

Có 11 điểm cần tư vấn cho bệnh nhân trước khi thực hiện NIPT:

1. NIPT là một xét nghiệm không bắt buộc, bệnh nhân có quyền lựa chọn thực hiện hoặc không thực hiện xét nghiệm tầm soát hay chẩn đoán lệch bội.
2. Định nghĩa rõ NIPT là xét nghiệm tầm soát, nên không thể chẩn đoán hay loại trừ hoàn toàn nguy cơ thai nhi bị bất thường NST, NIPT giúp xác định 2 nhóm nguy cơ bất thường NST cao hay thấp. Vì là xét nghiệm thực hiện bằng cách lấy máu của mẹ nên không làm tăng nguy cơ sảy thai.
3. Tư vấn về các đặc điểm lâm sàng và những biến thể của những trường hợp bất thường NST thường gặp nhất:
 - a. Trisomy 21 hay còn gọi là hội chứng Down là một trong những bất thường NST thường gặp nhất lúc sinh. Những trẻ mắc hội chứng Down thường chậm phát triển tâm thần mức độ nhẹ đến vừa,



có vẻ mặt đặc trưng của hội chứng Down, có thể có dị tật bẩm sinh tim, giảm trương lực cơ và suy chức năng tuyến giáp.

- b. Trisomy 18 hay trisomy 13 là bất thường NST ít gặp hơn hội chứng Down khi sinh. Thai trisomy 13 hay trisomy 18 làm tăng nguy cơ sảy thai hay thai chết lưu trong tử cung và có kèm đa dị tật bẩm sinh có thể phát hiện được trên siêu âm. Hiếm khi những trẻ trisomy 13 hay trisomy 18 sống trên 1 năm tuổi.
 - c. Bất thường NST giới tính như: monosomy X hay hội chứng Turner; XXY hay hội chứng Klinefelter; XXX hay hội chứng triple X; XYY hay hội chứng Jacob. Những bất thường NST giới tính hiếm gặp hơn các bất thường trisomy 21, 13, 18 và biểu hiện của từng cá thể mắc các hội chứng này rất đa dạng nên có thể không chẩn đoán được những bất thường NST trong dân số chung.
4. Mô tả kĩ thuật thực hiện xét nghiệm NIPT. Kĩ thuật này phân tích những mảnh vỡ DNA ngoại bào có nguồn gốc từ mẹ hay có nguồn gốc từ bánh nhau.
 5. Cung cấp một mẫu kết quả của xét nghiệm NIPT. Thông tin trên mẫu kết quả xét nghiệm NIPT trả về tùy thuộc vào hãng thực hiện xét nghiệm. Đa phần các hãng thực hiện xét nghiệm sẽ trả kết quả có tính chất định tính, ví dụ: "phát hiện có lệch bội" hay "nguy cơ lệch bội cao"; hoặc trường hợp ngược lại "không phát hiện có lệch bội" hay "nguy cơ lệch bội thấp". Một số ít hãng cung cấp thêm một con số biểu hiện "chỉ số nguy cơ", ví dụ như xét nghiệm Panorama của hãng Natera. Đôi khi bệnh nhân có thể không nhận được kết quả trả về và trong trường hợp này, bệnh nhân có thể lựa chọn lấy máu lặp lại xét nghiệm. Khả năng không trả được kết quả tùy thuộc vào từng hãng và có thể do các nguyên nhân sau: lấy máu không đủ, mảnh vỡ DNA ngoại bào từ nhau thai thấp hay do kết quả biểu hiện ở khoảng trung gian

không rõ ràng và nếu thực sự rơi vào trường hợp này thì nhiều nguy cơ thai bị lệch bội.

6. Độ nhạy của xét nghiệm NIPT tùy vào từng hãng. Tuy nhiên, độ nhạy của NIPT trong trường hợp phát hiện hội chứng Down là > 99%, trường hợp trisomy 18 là 97-99%, trường hợp trisomy 13 là 79-92%, trường hợp monosomy X là 92-94%. Dữ liệu về độ nhạy của NIPT trong trường hợp các bất thường khác của NST giới tính vẫn còn hạn chế.
7. Tỷ lệ dương tính giả và giá trị khẳng định trong trường hợp xét nghiệm bất thường. Cần khẳng định NIPT là xét nghiệm tầm soát. Tỷ lệ dương tính giả (false positive rate) tùy thuộc vào từng hãng cung cấp xét nghiệm. Nhìn chung, tỷ lệ dương tính giả của NIPT trong trường hợp tầm soát các lệch bội thường gặp là 1%. Một vài nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ dương tính giả là do hiện tượng khảm của bánh nhau, mẹ bị lệch bội, mẹ bị bệnh ác tính, tính không hằng định hay thay đổi số lượng copy từ người mẹ hay trường hợp song thai có 1 thai lưu. Vì vậy, cần chọc ối hay sinh thiết gai nhau để khẳng định chẩn đoán. Khuyến cáo nên xét nghiệm karyotype hay microarray dịch ối hay mô bánh nhau. Cần thiết phải tư vấn về những rủi ro của thủ thuật xâm lấn và cuối cùng, quyết định có thực hiện thủ thuật xâm lấn hay không là lựa chọn của bệnh nhân. Cần nhấn mạnh rằng NIPT chỉ là xét nghiệm tầm soát nên không được chỉ dựa vào 1 kết quả xét nghiệm bất thường mà chấm dứt thai kỳ.
8. Giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm (positive predictive value và negative predictive value). Bệnh nhân cần được tư vấn trong trường hợp xét nghiệm dương tính thì khả năng thai nhi bị lệch bội thật sự không phải > 99%. Giá trị tiên đoán dương thay đổi một cách đáng kể giữa các loại xét nghiệm của các hãng và khó có thể xác định một cách chính xác cho từng trường hợp vì giá trị

tiên đoán dương phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tuổi mẹ, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm, tuổi thai, tần suất của các loại lệch bội. Một nghiên cứu gần đây cho kết quả giá trị tiên đoán dương của NIPT cho trường hợp trisomy 21 là 93% và trong trường hợp trisomy 13 là 44%. Trong trường hợp xét nghiệm âm tính thì khả năng thai không bị những lệch bội thường gặp – tức giá trị tiên đoán âm là khá cao > 99%.

9. Hạn chế của xét nghiệm NIPT: NIPT không phải là xét nghiệm khảo sát hết tất cả các hội chứng về di truyền hay tất cả các thể lệch bội. Cần nhấn mạnh NIPT chỉ có thể tầm soát các lệch bội thường gặp nhất như trisomy 21, trisomy 13, trisomy 18 và monosomy X.
10. Tình trạng của thai nhi và mẹ mà NIPT có thể phát hiện thêm một cách tình cờ như: bệnh lý ác tính của mẹ, mẹ có bất thường NST giới tính, những bất thường NST của thai và của nhau thai khác. Kết quả của một nghiên cứu cho thấy 8,6% những trường hợp NIPT cho kết quả bất thường NST giới tính là do mẹ có lệch bội liên quan đến NST giới tính X.
11. Thời điểm làm NIPT: NIPT có thể được làm bất cứ lúc nào trong thai kỳ khi thai > 10 tuần. Panorama của hãng Natera có thể thực hiện NIPT ở tuổi thai từ 9 tuần trở lên. Thời gian có được kết quả trung bình 10-14 ngày, tùy hãng cung cấp xét nghiệm.

Tóm lại, NIPT là một xét nghiệm tầm soát lệch bội có giá trị đáng tin cậy nhất cho đến hiện nay và khi NIPT được đưa vào ứng dụng, đã làm thay đổi một cách đáng kể chương trình sàng lọc trước sinh. NIPT đã và đang được sử dụng một cách rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Hiện nay, việc áp dụng NIPT mở rộng ra cho những trường hợp nguy cơ trung bình và giá trị của NIPT trong trường hợp này đang tiếp tục được đánh giá.

Hội nghị **SỨC KHỎE TUỔI MÃN KINH** lần IV

KS. Nikko Saigon, ngày 19/12/2015



Hội nghị Sức khỏe tuổi mãn kinh lần IV được Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) và Chi hội Y học sinh sản Việt Nam (VSRM) kết hợp tổ chức tại KS. Nikko Saigon, ngày 19/12/2015 vừa qua. Công ty cổ phần Dược phẩm Hướng Việt vẫn luôn đồng hành cùng Ban tổ chức từ hội nghị lần I đến nay và là nhà tài trợ chính cho chương trình lần này.

Trong tiết trời se lạnh của những ngày cuối năm 2015, gần 400 đại biểu là nhân viên y tế đã và đang công tác quản lý hoặc chuyên môn về lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản phụ nữ từ khắp cả nước đã về quy tụ trong không gian sang trọng và ấm áp của Hội nghị Sức khỏe tuổi mãn kinh lần IV. Đến tham dự, các đại biểu được cập nhật thông tin mới nhất về y học chứng cứ về các vấn đề thường gặp ở phụ nữ mãn kinh: nguy cơ đái tháo đường, loãng xương và gãy xương, điều trị u xơ tử cung, điều trị nội tiết thay thế, thông qua 5 bài báo cáo súc tích và bổ ích.

Theo GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng – Chủ tịch HOSREM, người phụ nữ Việt Nam vốn giàu đức hi sinh, đã dành cả tuổi thanh xuân để chăm sóc cho gia đình. Khi đến tuổi “heo may về”, họ phải đối mặt với những thay đổi rất phiền toái như: bốc hỏa, mất ngủ, nhức mỏi, rối loạn kinh nguyệt và cả những khó khăn “thâm kín” trong chuyện chăn gối – vốn là hệ quả của sự thiếu hụt nội tiết tố sinh dục nữ. Việc quan tâm, thấu hiểu những rối loạn trong thời kỳ tiền mãn kinh - mãn kinh để kịp thời tư vấn và cân nhắc điều trị nội tiết thay thế cho từng phụ nữ là vô cùng quan trọng, nhằm đảm bảo sức khỏe tốt nhất cho những người “xây tổ ấm”.

Với bài báo cáo “Gãy xương do loãng xương ở người mãn

kinh: kết quả điều trị và các biện pháp phòng ngừa”, TS. Võ Xuân Sơn đã chia sẻ những kinh nghiệm thực tiễn trong việc điều trị gãy đốt sống do loãng xương bằng xi măng sinh học. Việc điều trị tuy hiệu quả nhưng tốn kém và có thể có biến chứng. Do đó, hơn hết, dự phòng loãng xương cần được tiến hành từ sớm nhằm hạn chế hệ quả và biến chứng gãy xương do loãng xương gây ra.

Với những thông tin mới về các nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa mãn kinh và nguy cơ đái tháo đường, ThS. Lý Đại Lương cho thấy những thay đổi nội tiết ở tuổi mãn kinh làm tăng nguy cơ thừa cân, béo bụng ở phụ nữ, gián tiếp làm tăng tỉ lệ đái tháo đường. Do đó, áp dụng chế độ ăn uống và tập luyện hợp lý là phương thức hiệu quả trong ngăn ngừa bệnh lý này.

Điểm nhấn trong hội nghị lần này là bài báo cáo “Cập nhật các kiến thức mới trong chăm sóc sức khỏe phụ nữ tại Hội nghị Mãn kinh khu vực Châu Á-Thái Bình Dương năm 2015” do ThS. Đặng Quang Vinh (Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia TPHCM) trình bày. Qua bài báo cáo, đại biểu tham dự nắm bắt được các hoạt động về chăm sóc nâng cao sức khỏe tuổi mãn kinh của các nước trong khu vực và trên thế giới, học hỏi được kinh nghiệm thực hiện hiệu quả chương trình tại quốc gia Trung Quốc.

Nhìn chung, Hội nghị Sức khỏe tuổi mãn kinh lần IV một lần nữa khẳng định tầm quan trọng của vấn đề sức khỏe tuổi mãn kinh và nhu cầu cấp thiết của việc nhận định mức độ quan tâm và hiểu biết về vấn đề này tại Việt Nam, trước nhất là ở nhân viên y tế. Việc nâng cao hiệu quả tư vấn, chăm sóc sức khỏe và điều trị cho phụ nữ mãn kinh cần được triển khai với qui mô lớn, khoa học và đồng bộ để đạt hiệu quả cao trong việc dự phòng bệnh tật và những hệ lụy. Vì vậy, cần duy trì và mở rộng hơn về số lượng và chất lượng các hội nghị khoa học về mãn kinh nhằm tạo điều kiện gặp gỡ, giao lưu và hợp tác của nhiều cơ sở, đơn vị chăm sóc sức khỏe phụ nữ trong cả nước.

Hê Thanh Nhã Yến

Hội thảo thực hành SGART lần VIII

CÁC VẤN ĐỀ MỚI TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

KS. Pullman Saigon Centre, ngày 12/12/2015



Đến hẹn lại lên, vào mỗi tháng 12 hằng năm, các chuyên viên phôi học và các nhà quản trị labo IVF lại tề tựu gặp nhau tại hội thảo SGART để cùng nhau trao đổi các vấn đề đang và sẽ đối mặt trong labo IVF và cập nhật xu hướng mới trong hỗ trợ sinh sản (HTSS). Hội thảo thực hành SGART lần VIII Các vấn đề mới trong hỗ trợ sinh sản năm nay được tổ chức vào ngày 12/12/2015 tại KS. Pullman Saigon Centre. Đã có rất đông đại biểu có mặt tại hội trường từ sớm, thành phần đại biểu đến từ các trung tâm IVF, trường đại học, viện nghiên cứu từ khắp 3 miền Bắc - Trung - Nam.

Mở đầu hội thảo là bài báo cáo tổng quan “Xu hướng trong hỗ trợ sinh sản” của ThS. Hồ Mạnh Tường. Với cách dẫn dắt khéo léo từ nền tảng kiến thức cơ bản, các vấn đề HTSS đang đối mặt được làm sáng tỏ: (1) phác đồ kích thích buồng trứng - hỗ trợ hoàng thể, (2) phôi học và (3) hiệu quả IVF. Với quan điểm “tỉ lệ thành công IVF là dựa trên tỉ lệ thành công trên 1 chu kì, chứ không còn là dựa trên 1 lần chuyển phôi”, xu hướng giải pháp hiện cần tập trung “chọn lựa phôi không bất thường” và “quản trị chất lượng”.

Các vấn đề chuyên sâu khác về so sánh “Môi trường nuôi cấy phôi” và “Hệ thống tủ cấy phôi” được lần lượt báo cáo. Đây là vấn đề luôn được các chuyên viên phôi học cực kì quan tâm vì là những yếu tố quan trọng tác động trực tiếp đến sự phát triển tối ưu của phôi. Với

ngày càng nhiều sản phẩm hệ môi trường mới ra đời, cộng với quan điểm và chiến lược của mỗi trung tâm IVF về nuôi cấy đơn / cụm, đơn bước / chuyển tiếp và / hoặc nuôi cấy phôi nang, việc chọn một sản phẩm môi trường phù hợp rất cần sự cân nhắc kĩ lưỡng. Đi kèm theo là lựa chọn tủ cấy phôi thích hợp với chiến lược nuôi cấy phôi tại trung tâm đó. Xu hướng mới của tủ cấy phôi là thể tích buồng cấy nhỏ và riêng biệt, phục hồi khí và nhiệt nhanh gấp nhiều lần so với tủ cấy “truyền thống”. Ngoài ra, tủ còn có thể tích hợp camera time-lapse, kèm với hệ thống máy tính phân tích động học của phôi, giúp quan sát và chọn lựa phôi chuyển tốt hơn. Bài báo cáo của các chuyên gia phôi học – ThS. Huỳnh Gia Bảo (IVFMD) và ThS. Mai Công Minh Tâm (IVF Vạn Hạnh) đã cung cấp nhiều thông tin chuyên môn có giá trị, nhiều câu hỏi thảo luận được đưa ra và tranh luận.

Hiệu quả IVF từ “Chuyển phôi trữ lạnh” đang có nhiều kết quả nghiên cứu ủng hộ. Nền tảng cho sự thành công này là phải đảm bảo “tay nghề” kĩ thuật trữ - rã phôi phải thật chuẩn và kết quả phôi sau rã đông phát triển ổn định. Kĩ thuật “Thủy tinh hóa” vẫn tiếp tục được chứng minh tính ưu việt trong chương trình trữ - rã phôi. Trong bài trình bày, ThS. Hà Thanh Quế (IVF Mỹ Đức) nhấn mạnh yếu tố thành công còn phụ thuộc vào sự đồng bộ môi trường trữ - rã và dụng cụ sử dụng.

Phiên báo cáo buổi sáng được tiếp tục với bài báo cáo xu hướng ứng dụng xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ của BS. Nguyễn Văn Thông (Bệnh viện Hùng Vương). Để nâng cao kết quả IVF, chất lượng phôi chuyển (tiền làm tổ) là mối quan tâm hàng đầu. Tồn tại mối tương quan tỉ lệ thuận giữa tuổi mẹ và tỉ lệ phôi bất thường nhiễm sắc thể. Nhiều nghiên cứu cho thấy phôi có hình dạng bình thường nhưng vẫn có nguy cơ chứa bộ nhiễm sắc thể bất thường về số lượng và cấu trúc. Chọn các phôi này để chuyển làm tăng nguy cơ sẩy thai. Do đó,

xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ (PGS) không ngừng được nhắc tới như một giải pháp và có xu hướng phát triển mạnh mẽ trong tương lai gần. Một số ít trung tâm xét nghiệm tại Việt Nam đã thực hiện được kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) với hệ thống Miseq (Illumina) cho phôi ngày 3 và phôi nang. Nghiên cứu bước đầu cho kết quả rất khả quan.

Hướng nghiên cứu về “Trữ lạnh mô buồng trứng” được trình bày và cập nhật thêm các kết quả nghiên cứu gần đây của nhóm nghiên cứu CGRH. Sau kết quả so sánh hiệu quả trữ - rã mô từ kỹ thuật thủy tinh hóa (vitrification) và trữ - rã đông chậm (slow-freezing) trên mô hình động vật, nhóm đã phát triển thêm kỹ thuật nhuộm-cố định mô trên buồng trứng hiến tặng để đánh giá chất lượng trữ lạnh. Kế hoạch sắp tới, nhóm sẽ tiếp tục nâng cao hiệu quả kỹ thuật và đánh giá sự phát triển mô buồng trứng sau rã đông thông qua biểu hiện của gen và protein đặc hiệu. Hiện nay, trên thế giới đã ghi nhận 22 bé ra đời khỏe mạnh từ phương pháp này. Trữ mô buồng trứng giúp cho các bé gái chưa đến tuổi trưởng thành nhưng mắc bệnh ung thư có thêm cơ hội bảo tồn khả năng sinh sản.

Trong bối cảnh nhiều công nghệ mới ra đời, hiệu quả kỹ thuật có được duy trì và nâng cao hiệu suất thành công hay không là nhờ vào chương trình “Quản trị chất lượng” tại trung tâm IVF. Đóng vai trò cốt yếu là các chỉ số đánh giá chất lượng (KPIs), giúp phản ánh tình trạng hoạt động thực tế của từng khâu trong labo / lâm sàng và thậm chí tổng thể chương trình IVF. Bài báo cáo khá chi tiết của ThS. Lâm Anh Tuấn (IVF An Sinh) đã giới thiệu các khái niệm KPI cơ bản, cách nhận diện và thiết kế và sử dụng bộ KPI. Nhiều đại biểu bày tỏ sự quan tâm và mong muốn xây dựng bộ KPI cũng như dẫn thực hành quản trị chất lượng sâu rộng hơn tại trung tâm đang làm việc.

Bài báo cáo tiếp theo “đậm chất phôi học” báo cáo về kết quả ICSI đối với trường hợp noãn có PVS hẹp và ZP không đồng nhất, được ThS. Nguyễn Thị Liên Thi (IVFMD) trình bày. Đây là nghiên cứu hồi cứu, lấy

số liệu từ tháng 05/2014 đến tháng 08/2015. Với tiêu chuẩn nhận - loại mẫu được áp dụng, có 440 chu kỳ ICSI được nhận vào nghiên cứu, trong đó, 46 chu kỳ có toàn bộ trứng NPVS & HZP, 394 chu kỳ chọc hút cùng ngày và không có bất thường này. Kết quả cho thấy tỉ lệ 2PN, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ thai diễn tiến thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có trứng bất thường. Một số bàn luận về giới hạn của nghiên cứu cũng được đưa ra thảo luận.

Chương trình buổi sáng kết thúc. Các bài báo cáo chất lượng và đậm chất học thuật, các báo cáo viên nhận được sự quan tâm đặt câu hỏi của nhiều đại biểu. Trong giờ giải lao buổi sáng và nghỉ trưa, một số đại biểu “tranh thủ” thời gian xem các bài poster được bố trí trong hội trường.

Nội dung của phiên buổi chiều là thực hành Sinh thiết phôi và Xử lý tế bào cho PGS / PGD. Các học viên được chia thành 2 nhóm, tuần tự luân phiên học lý thuyết và thực hành tại các trạm “Sinh thiết phôi” và “Xử lý tế bào - phân tích kết quả”. Phiên thực hành năm nay có bổ sung các nội dung mới về di truyền và phân tích kết quả trên hệ thống máy hiện đại Miseq (Illumina). Các thiết bị mới cũng được lắp đặt trong phần thực hành “Sinh thiết phôi” như hệ thống vi thao tác mới của Narishige (Nhật) cùng hệ kính hiển vi soi nổi của Leica (Đức), hệ thống laser sinh thiết phôi / hỗ trợ thoát màng Lykos (Hamilton, Hoa Kỳ) giúp tăng thêm sự “trải nghiệm” công nghệ cho các học viên. Như đã thông báo từ trước, để đảm bảo chất lượng thực hành, số học viên tham gia thực hành có giới hạn, nhưng cũng không ngăn được sự nhiệt tình tham gia học hỏi của các anh chị đại biểu khác đăng kí tham gia kiến tập và dự thính.

Buổi thực hành kết thúc tốt đẹp, đánh dấu sự tổ chức thành công của Hội thảo thực hành SGART lần VIII. Hẹn gặp lại nhé, SGART lần IX, với nhiều thông tin nghiên cứu mới, công nghệ mới và tiến tiến hơn nữa.

Nguyễn Thị Ngọc Anh

Hội thảo **SỬ DỤNG NỘI TIẾT TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN**

KS. Nikko Saigon, ngày 05/12/2015



Sử dụng thuốc nội tiết là một phần không thể thiếu trong việc điều trị hỗ trợ sinh sản, đánh giá được tầm quan trọng đó, Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) cùng Văn phòng đại diện Besins Healthcare tại Việt Nam đã tổ chức Hội thảo Sử dụng nội tiết trong hỗ trợ sinh sản vào ngày 05/12/2015 tại KS. Nikko Saigon, TPHCM.

Việc sử dụng nội tiết trong điều trị hỗ trợ sinh sản là một chủ đề khá quen thuộc với các bác sĩ sản phụ khoa nói chung và những chuyên gia điều trị vô sinh nói riêng. Tuy nhiên, nhiều phác đồ và khuyến cáo mới vẫn đang được cập nhật hàng ngày dựa trên những chứng cứ y học mới nhằm mục đích đưa ra những cách thức sử dụng thuốc nội tiết một cách hợp lý nhất, mang lại hiệu quả cao nhất, đồng thời giảm thiểu tác dụng không mong muốn của nhóm thuốc này gây ra. Hội thảo được ThS. Lê Quang Thanh – Giám đốc Bệnh viện Từ Dũ làm chủ tọa, có 2 bài báo cáo được trình bày bởi 2 chuyên gia đầu ngành trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản hiện nay là ThS. Hồ Mạnh Tường – Giám đốc Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia TPHCM và ThS. Lê Thị Minh Châu – Trưởng khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Từ Dũ.

Mở đầu buổi hội thảo, ThS. Lê Thị Minh Châu đã trình bày một bài tổng quan về sử dụng progesterone trong giai đoạn hỗ trợ hoàng thể của điều trị hỗ trợ sinh sản. Tuy chưa xác định rõ được nguyên nhân, nhưng cũng đã có nhiều giả thuyết được đưa ra nhằm giải thích

cho việc suy hoàng thể sớm trong điều trị hỗ trợ sinh sản. Có nhiều giả thuyết được đưa ra nhưng quan điểm chung được đa số chuyên gia đồng thuận là quá trình kích thích buồng trứng là nguyên nhân chính gây ra suy hoàng thể. Bên cạnh đó, những phác đồ gây trưởng thành noãn khác nhau cũng có những ảnh hưởng khác nhau lên quá trình suy hoàng thể, do đó, cần có những cách hỗ trợ hoàng thể khác nhau trong quá trình điều trị hỗ trợ sinh sản, tùy thuộc phác đồ kích thích buồng trứng và trưởng thành noãn. Ngoài trừ những kiến thức tổng quan, bài báo cáo của ThS. Minh Châu cũng được nhiều đại biểu quan tâm do những kiến thức mới cập nhật về việc hỗ trợ hoàng thể.

ThS. Hồ Mạnh Tường mang đến hội thảo một bài báo cáo khá thú vị về một kiến thức chưa được nhiều bác sĩ biết đến là giải pháp cho đáp ứng kém kích thích buồng trứng. Testosterone từ lâu đã được biết đến như một nội tiết tố nam được sản sinh chủ yếu từ tinh hoàn và một phần nhỏ từ tuyến thượng thận, nội tiết tố này quyết định những đặc tính sinh dục thứ phát của nam giới. Qua bài báo cáo của ThS. Tường, những bằng chứng y học mới hiện nay cho thấy nội tiết tố này khi được sử dụng trước khi kích thích buồng trứng 3-4 tuần ở nhóm bệnh nhân đáp ứng kém kích thích buồng trứng, giúp tăng số lượng nang noãn phát triển, tăng lượng noãn thu được từ đó tăng khả năng thành công của chu kỳ điều trị. Chủ đề này được khá nhiều đại biểu quan tâm và thảo luận, do đây là một quan điểm mới và còn nhiều vấn đề cần bàn luận khi áp dụng trên bệnh nhân.

Hội thảo đã kết thúc thành công tốt đẹp và được nhiều phản hồi tích cực từ đại biểu tham dự về nội dung cũng như về công tác tổ chức hội thảo. HOSREM tiếp tục thể hiện vai trò làm cầu nối giúp những cán bộ công tác trong lĩnh vực y tế gặp gỡ, trao đổi kinh nghiệm cũng như cập nhật những kiến thức mới nhất phục vụ cho quá trình công tác.

Lê Văn Khánh



ĐẠI HỘI TOÀN THỂ HOSREM lần III và HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN HOSREM lần thứ 11

KS. Equatorial, ngày 20/11/2015

Ngày 20/11/2015, Đại hội Toàn thể HOSREM lần III và Hội nghị Khoa học thường niên HOSREM lần thứ 11 được Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) kết hợp với Hội Phụ Sản Việt Nam (VAGO) tổ chức tại KS. Equatorial. Trong 10 năm qua, Hội nghị Khoa học thường niên HOSREM đã trở thành một sự kiện khoa học uy tín trong ngành sản phụ khoa. Đây là một hoạt động khoa học được tổ chức hàng năm, nhằm tạo cơ hội gặp gỡ, trao đổi, học hỏi giữa các nhân viên y tế cũng như để tổng kết nhiệm kỳ II (2010-2015) và bầu Ban Chấp hành nhiệm kỳ mới của hội. Với hơn 710 đại biểu tham dự từ các bệnh viện và trung tâm trên cả nước, đây thực sự là một ngày hội của những vấn đề mới, cập nhật và nhận được nhiều quan tâm trong chuyên ngành sản phụ khoa và hỗ trợ sinh sản.

Song song với 9 bài báo cáo ở hội trường chính là 7 bài báo cáo ở hội trường hội thảo vệ tinh. Hội thảo vệ tinh Vô sinh diễn ra vào buổi sáng và Hội thảo vệ tinh Sản Phụ khoa diễn ra vào buổi chiều đều đón tiếp hơn 150 đại biểu.

Hội nghị năm nay diễn ra vào một ngày rất đặc biệt – ngày Nhà giáo Việt Nam (20/11). Khai mạc hội nghị là hoạt động thể hiện lòng tri ân tới những Thầy Cô đã và đang giảng dạy trong ngành sản phụ khoa. Không khí đã diễn ra trang trọng nhưng không kém phần ấm cúng và thân mật.

Ngay sau phần tri ân là phần trình bày của GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng về sử dụng estrogen trong ngừa thai và điều trị các bệnh phụ khoa (xuất huyết tử cung bất thường, mãn kinh...), trong đó, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khai thác thông tin đầy đủ, tư vấn thật kĩ và cân nhắc lợi-hại khi ra quyết định điều trị.

Tiếp theo là phần trình bày của GS. Đặng Văn Phước về chiến lược phòng ngừa bệnh tim mạch – là đề tài mà các bác sĩ sản phụ khoa cần quan tâm khi thực hiện điều trị nội tiết cho bệnh nhân. Trong đó, phần điều trị lối sống và bệnh nền (đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu...) là yếu tố các nhà thực hành lâm sàng cần lưu ý.

Mở màn cho Đại hội Toàn thể HOSREM lần III là một đoạn clip ngắn, súc tích, đầy ấn tượng và hào hùng điểm lại những sự kiện quan trọng và những gì HOSREM đã đóng góp cho cộng đồng y khoa trong suốt 10 năm qua. HOSREM đã tiến hành Đại hội lần III có động, qua đó, tiến cử Ban Chấp hành cho nhiệm kỳ III.

Nhạc lễ hào hùng vang lên để mở màn lễ trao Giải thưởng THÀNH TỰU lần V (2015), vinh danh các đề tài và công trình khoa học xuất sắc có nhiều sự đóng góp cho sự phát triển của lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản trong hoạt động nghiên cứu khoa học.



Mở đầu phiên II là báo cáo của TS. Bùi Chí Thương về việc cân nhắc sử dụng máy bào mô trong nội soi bóc u xơ tử cung hay không, biến chứng là gì và dự phòng ra sao. Tác giả đã đưa ra những khuyến cáo và bằng chứng thuyết phục cho thấy biến chứng của máy bào mô rất hiếm xảy ra nếu tuân thủ các khuyến cáo thực hành và chọn lọc đối tượng thực hiện kỹ thuật phù hợp.

Kết thúc phiên buổi sáng là phần trình bày những cập nhật về điều trị hormone cho phụ nữ mãn kinh (MHT) của PGS. TS. Lưu Thị Hồng. Tác giả cung cấp những hướng dẫn lâm sàng về mãn kinh tại Việt Nam và quan điểm của Hội Nội tiết Hoa Kỳ (2014). Cuối cùng là những đồng thuận chung trong quá trình điều trị. PGS. Hồng nhấn mạnh cá thể hóa là chìa khóa quan trọng nhất trong điều trị MHT.

Hội thảo vệ tinh về hiếm muộn với các báo cáo viên đầu ngành: TS. Nguyễn Xuân Hợi, ThS. Vương Thị Ngọc Lan và BS. Âu Nhật Luân đã trình bày các vấn đề liên quan đến kích thích buồng trứng với các mục tiêu và đối tượng người bệnh khác nhau. Hội trường vệ tinh hiếm muộn không còn chỗ trống, phải kê thêm ghế ngồi để đáp ứng nhu cầu của đại biểu. Nhiều vấn đề mới và chuyên sâu về kích thích buồng trứng đã được trình bày và thảo luận.

Trở lại hội nghị phiên buổi chiều bằng bài trình bày của ThS. Nguyễn Minh Đức về phương pháp điều trị u xơ tử cung bằng sóng siêu âm hội tụ (HIFU) dưới định vị của cộng hưởng từ (MRI Ingenia) lần đầu tiên ở Việt Nam. Tác giả giới thiệu những ưu điểm vượt trội của phương pháp này so với những phương pháp cũ (thuyên tắc động mạch tử cung, bóc nhân xơ tử cung...) như: không nằm viện, bảo tồn được tử cung, tỉ lệ có thai lại

94% và tỉ lệ tái phát thấp. Phần trình bày của ThS. Đức rất được nhiều đại biểu quan tâm và đặt câu hỏi về kỹ thuật mới mẻ này.

Bài báo cáo của TS. Phạm Thị Thu Hằng về sàng lọc trước sinh không xâm lấn dựa trên công nghệ SNP. So với chiến lược sàng lọc trước sinh truyền thống, công nghệ mới này có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, tỉ lệ dương tính giả thấp trong giai đoạn sớm của thai kỳ, giảm tỉ lệ chọc ối không cần thiết tránh xâm phạm thai nhi.

Một trong những bệnh lý phổ biến trong dân số ở phụ nữ nhưng ít được quan tâm và được chẩn đoán đúng, chính xác, kịp thời là suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới. PGS. TS. Nguyễn Văn Trí đã trình bày rất sinh động những điều cần thiết để sớm phát hiện, ngăn ngừa và điều trị bệnh hiệu quả. Trong đó, vai trò thay đổi lối sống đóng vai trò then chốt trong công tác phòng ngừa và điều trị.

Hội thảo vệ tinh Sản Phụ khoa (hội trường B) là "sân chơi" mà HOSREM dành cho các báo cáo viên trẻ với các đề tài nghiên cứu nổi bật về sản phụ khoa gần đây. Hội thảo này tiếp tục là cơ hội để các đồng nghiệp trẻ tiếp cận với kỹ năng trình bày tại hội nghị và giới thiệu các công trình nghiên cứu mới đến với đồng nghiệp. Hi vọng từ "vườn ươm" này, chúng ta sẽ có những nhà nghiên cứu và các báo cáo viên xuất sắc trong tương lai.

Phiên toàn thể cuối cùng được tiếp tục ở hội trường lớn. Sẩy thai chiếm 15-20% số phụ nữ biết mình có thai và có nhiều nguyên nhân gây nên. TS. Lê Hoàng đã đem đến hội thảo một bài tổng quan đầy đủ về dịch tễ, cơ chế bệnh sinh, mô hình đánh giá nguy cơ sẩy thai và định hướng tiếp cận điều trị những trường hợp này.

Kết thúc phiên buổi chiều là phần trình bày của ThS. Lê Quang Thanh về chiến lược giảm tỉ lệ mổ lấy thai. Đề tài không chỉ là vấn đề của nhà quản lý mà còn là vấn đề các bác sĩ lâm sàng cần phải hiểu và áp dụng phù hợp trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Một số thông điệp quan trọng: đánh giá khách quan chuyển dạ là quan trọng, nhóm 1 (con so, đơn thai, ngôi đầu, thai ≥ 37 tuần, chuyển dạ tự nhiên) là chìa khóa để đạt đến tỉ lệ mổ lấy thai hợp lý. Đặc biệt, tác giả nhấn mạnh để

(Xem tiếp trang 151)

Pre-congress symposium Hội nghị Khoa học thường niên HOSREM lần thứ 11 **CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN**

KS. Equatorial, ngày 19/11/2015



Ngày 19/11/2015, Pre-congress symposium - Hội nghị Khoa học thường niên HOSREM lần thứ 11 Cá thể hóa điều trị trong hỗ trợ sinh sản được tổ chức tại KS. Equatorial do Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) kết hợp với Hội Phụ Sản Việt Nam (VAGO). Đây là một hoạt động khoa học chuyên sâu được tổ chức đặc biệt dành cho các chuyên gia về hỗ trợ sinh sản của Việt Nam, nhằm tạo cơ hội gặp gỡ, trao đổi, học hỏi giữa các nhân viên y tế về những chủ đề nóng trong thực hành lâm sàng hiện nay.

Mở đầu là bài trình bày của BS. Raymon Aurell – Giám đốc Y khoa, Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Quirón, Barcelona, Tây Ban Nha về cá thể hóa kích thích buồng trứng để tối ưu hóa kết cục lâm sàng trong hỗ trợ sinh sản. Tác giả đã đi từ những khái niệm cơ bản như: đánh giá / tiên lượng dự trữ buồng trứng của bệnh nhân, lựa chọn liều đầu, hiệu quả / an toàn sinh học của các loại chế phẩm gonadotropin... cho đến những chiến lược trigger an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân.

(Tiếp theo trang 150)

triển khai thành công chiến lược này, sự nhận thức của bác sĩ thực hành đóng vai trò chủ yếu chứ không phải các qui định hành chính. Đến bài báo cáo cuối cùng, các hàng ghế của hội trường vẫn được lấp đầy bởi các đại biểu quan tâm với tinh thần học hỏi, chia sẻ của mọi người. Thảo luận sôi nổi đến phút cuối cùng.

Hội nghị Khoa học thường niên HOSREM lần thứ 11

Tiếp theo là phần trình bày rất học thuật nhưng cũng không kém phần sinh động của ThS. Giang Huỳnh Như về hỗ trợ hoàng thể trong các phác đồ IVF hiện nay. Bằng những luận cứ về cơ chế bệnh sinh và y học thực chứng, bài báo cáo đã đem đến cho đại biểu những thông tin bổ ích, thiết thực nhằm trả lời cho những hoạt động lâm sàng hàng ngày của mình: “thời điểm tiến hành hỗ trợ hoàng thể, như thế nào và dừng lại khi nào?”. Thông điệp của tác giả là nên cá thể hóa hỗ trợ giai đoạn hoàng thể và cân nhắc hỗ trợ hoàng thể thích hợp tùy phương án trigger (hCG hay GnRH).

Buổi hội thảo kết thúc bằng những câu hỏi rất sôi nổi, mang đậm chất học thuật từ phía đại biểu cũng như phần trả lời rất thuyết phục từ chủ tọa đoàn là những chuyên gia đầu ngành giàu kinh nghiệm trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản.

Một điều đáng mừng và đáng tự hào từ hội thảo là tại phần thảo luận, ngôn ngữ chính được sử dụng đều bằng tiếng Anh từ phía đại biểu cũng như báo cáo viên và chủ tọa – một đặc điểm nổi bật ở các hội thảo về IVF tại các hội nghị của HOSREM trong những năm gần đây. Đây chính là một trong những tiến bộ đánh dấu bước đầu trong quá trình hội nhập của chuyên gia IVF Việt Nam trên đấu trường quốc tế trong tương lai.

Lê Đăng Khoa

đã kết thúc thành công, đánh dấu một chặng đường phát triển đầy tự hào của HOSREM và mở ra một chu kỳ phát triển mới sắp tới của HOSREM với các hoạt động khoa học đã định hình và hứa hẹn những hoạt động mới hướng tới mục tiêu “Knowledge for Better Healthcare”.

Lê Đăng Khoa

Khóa tập huấn

BƠM TINH TRÙNG VÀO BUỒNG TỬ CUNG lần VIII

KS. Pullman Saigon Centre, ngày 24/10/2015



Nhằm trao đổi kinh nghiệm, cập nhật thông tin đến các bác sĩ lâm sàng về kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI), ngày 24/10/2015, Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) đã tổ chức Khóa tập huấn Bơm tinh trùng vào buồng tử cung lần VIII tại KS. Pullman Saigon Centre, TPHCM.

Buổi tập huấn đã nhận được nhiều sự quan tâm và tham dự của 132 đại biểu đến từ các bệnh viện, trung tâm sức khỏe sinh sản, phòng khám tư nhân của khắp các tỉnh thành trên cả nước. Sau phần phát biểu của ThS. Hồ Mạnh Tường – Tổng Thư kí HOSREM, khóa tập huấn được tiến hành với thành phần giảng viên là các chuyên gia về hỗ trợ sinh sản đến từ các trung tâm nghiên cứu, trường đại học và bệnh viện / trung tâm hỗ trợ sinh sản lớn.

Mở đầu tập huấn là phần báo cáo của ThS. Hồ Mạnh Tường về tổng quan IUI và điều kiện cơ sở vật chất, nhân sự cho IUI: nguyên lí, điều kiện, các bước thực hiện và chỉ định IUI. Ngoài ra, nội dung cập nhật một số thay đổi về pháp lí trong việc cho phép thực hiện tại phòng khám hoặc bệnh viện có trang bị đầy đủ để chuẩn bị tinh trùng và xem đây là một kỹ thuật điều trị thông thường.

Tiếp theo là phần báo cáo của ThS. Vương Thị Ngọc Lan về khảo sát và chẩn đoán hiếm muộn nữ: tiếp cận bệnh nhân hiếm muộn nữ, khảo sát dự trữ buồng trứng, chẩn đoán phóng noãn, khảo sát vòi trứng, tử cung và âm đạo. ThS. Lan đã đưa ra nhiều hướng dẫn đơn giản, dễ hiểu, sinh động và sâu sát với tình hình áp dụng thực tế lâm sàng. Bên cạnh khảo sát hiếm muộn nữ là khảo sát hiếm muộn nam do ThS. Lê Đăng Khoa đảm trách với

những khuyến cáo thực tiễn nhằm đem lại lợi ích điều trị cao nhất cho cả vợ lẫn chồng.

Nhằm đạt kết quả cao trong IUI, kỹ thuật chuẩn bị tinh trùng và điều kiện tinh trùng cho IUI đặc biệt quan trọng. ThS. Đặng Quang Vinh với các bằng chứng thuyết phục và minh họa sinh động giúp cho đại biểu nắm rõ các yếu tố có thể ảnh hưởng đến khả năng thành công (phương pháp, môi trường, kỹ thuật...) và tiên lượng kết quả lọc rửa tinh trùng.

Sau phần giải lao là phần báo cáo của ThS. Hồ Mạnh Tường về kỹ thuật bơm tinh trùng vào buồng tử cung: chuẩn bị bệnh nhân, chuẩn bị dụng cụ, thao tác bơm tinh trùng vào buồng tử cung và một số điểm cần lưu ý khi thực hiện và biến chứng khi thực hiện kỹ thuật.

Hai phần quan trọng, gắn liền với kết quả điều trị của bệnh nhân: “kích thích phóng noãn và kích thích buồng trứng”, “siêu âm và theo dõi nang noãn trong IUI” đều được ThS. Giang Huỳnh Như và ThS. Nguyễn Khánh Linh báo cáo và đưa ra những hướng dẫn / khuyến cáo nhằm đạt được hiệu quả điều trị và ít biến chứng cho bệnh nhân nhất. Phần trình bày của hai tác giả được nhiều đại biểu quan tâm và đặt nhiều câu hỏi nhất.

Ngoài các bài báo cáo chính trong buổi tập huấn, ban tổ chức còn sắp xếp một khu vực riêng tạo điều kiện cho các đại biểu có cơ hội được thực hành trực tiếp trên mô hình, trang thiết bị (dụng cụ, máy móc). Các hoạt động này được diễn ra suốt ngày tập huấn, xen kẽ các giờ giải lao và có giáo viên hướng dẫn trực tiếp theo quan điểm “cầm tay chỉ việc”. Chính vì vậy, các giảng viên luôn phải hoạt động hết công suất (vừa hướng dẫn và trả lời các thắc mắc) mới có thể đáp ứng hết nhu cầu của đại biểu tham dự.

Buổi tập huấn đã diễn ra thành công tốt đẹp và kết thúc bằng một bài lượng giá cuối khóa với tinh thần nghiêm túc cao độ. Hi vọng trong tương lai sẽ còn nhiều khóa tập huấn tương tự nhằm đem lại lợi ích thiết thực cho hội viên nói riêng và của ngành hỗ trợ sinh sản nói chung.

Lê Đăng Khoa

Hội thảo chuyên đề **NHÌN NHẬN VÀ GIẢI PHÁP TRONG THỰC HÀNH ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CƯƠNG KÉM ĐÁP ỨNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

KS. Lotte Legend Saigon, ngày 23/09/2015



Trong thế kỉ 21, bệnh đái tháo đường đang gia tăng toàn cầu và đang trở thành một trong những thách thức lớn đối với ngành y tế và sự phát triển của các quốc gia, trong đó có Việt Nam. Nhằm trao đổi kinh nghiệm, cập nhật thông tin đến các chuyên gia về điều trị rối loạn cương, ngày 23/09/2015, Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) đã tổ chức buổi Hội thảo chuyên đề Nhìn nhận và giải pháp trong thực hành điều trị rối loạn cương kém đáp ứng ở bệnh nhân đái tháo đường tại KS. Lotte Legend Saigon, TPHCM. Buổi hội thảo đã nhận được nhiều sự quan tâm và tham dự của đại biểu đến từ các bệnh viện chuyên khoa nam học, niệu khoa, nội tiết, tim mạch. Sau phần phát biểu của PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Đào – Phó Chủ tịch Hiệp hội Đái tháo đường TPHCM, hội thảo được tiến hành với thành phần chủ tọa đàm bao gồm: PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Đào, ThS. Mai Bá Tiến Dũng – Trưởng khoa Nam học, Bệnh viện Bình Dân, GS. Marco Marcelli (Baylor College of Medicine).

PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Đào mở đầu phiên báo cáo bằng những thống kê đáng báo động về tình hình rối loạn cương (ED) trên bệnh nhân đái tháo đường: 34-45% nam mắc bệnh đái tháo đường trên thế giới bị ED. Ở Hoa Kỳ, tỉ lệ này vào khoảng 35-75%, nam giới đái tháo đường (DM) sẽ bị ED sớm hơn người không bị DM từ 5 năm đến 10 năm. Đồng thời, cơ chế bệnh sinh (tổn thương mạch máu, thần kinh...) cũng được tác giả chia sẻ chi tiết. Đặc biệt, thông qua y học thực chứng mới nhất, một số thông tin dành cho các chuyên gia

cần đặc biệt lưu ý trong quá trình điều trị: ED là dấu hiệu cảnh báo bệnh tim mạch tiềm ẩn, testosterone huyết thanh thấp giúp tiên lượng nhồi máu cơ tim cấp trên đái tháo đường type 2...

Tiếp theo là phần báo cáo của ThS. Mai Bá Tiến Dũng với hai tình huống thực tế lâm sàng: rối loạn cương trên bệnh nhân đái tháo đường kèm rối loạn chuyển hóa mỡ và suy sinh dục khởi phát muộn. Với kinh nghiệm dày dặn trong điều trị và bằng chứng / khuyến cáo y học mới nhất, phần trình bày của ThS. Dũng đã nhận được nhiều sự quan tâm và đặt câu hỏi thảo luận từ các đại biểu. Kết thúc bài báo cáo, tác giả đã đưa ra được những kết luận hết sức hữu ích trong định hướng điều trị (điều trị ED nên đặt trong bức tranh tổng thể và nên phối hợp đa chuyên khoa trong điều trị, không điều trị đơn độc) và định hướng nghiên cứu tại Việt Nam trong tương lai.

Cuối cùng, GS. Marco Marcelli đem đến hội thảo một bài báo cáo chi tiết, chất lượng về tiếp cận mới trong điều trị ED bởi chuyên gia niệu khoa và nội tiết: giải phẫu học, sinh lý, y sinh học, dịch tễ học, chẩn đoán, điều trị nội khoa / ngoại khoa, biến chứng... Với nhiều năm kinh nghiệm, giáo sư không chỉ chia sẻ kinh nghiệm điều trị thiết thực mà còn trình bày những nghiên cứu và số liệu thuyết phục. Ngoài ra, với sự phát triển bùng nổ của y sinh học, một số liệu pháp mới (liệu pháp gen, tế bào gốc...) hứa hẹn đem lại kết quả khả quan cho bệnh nhân ED cũng được ông trình bày ngắn gọn và sinh động.

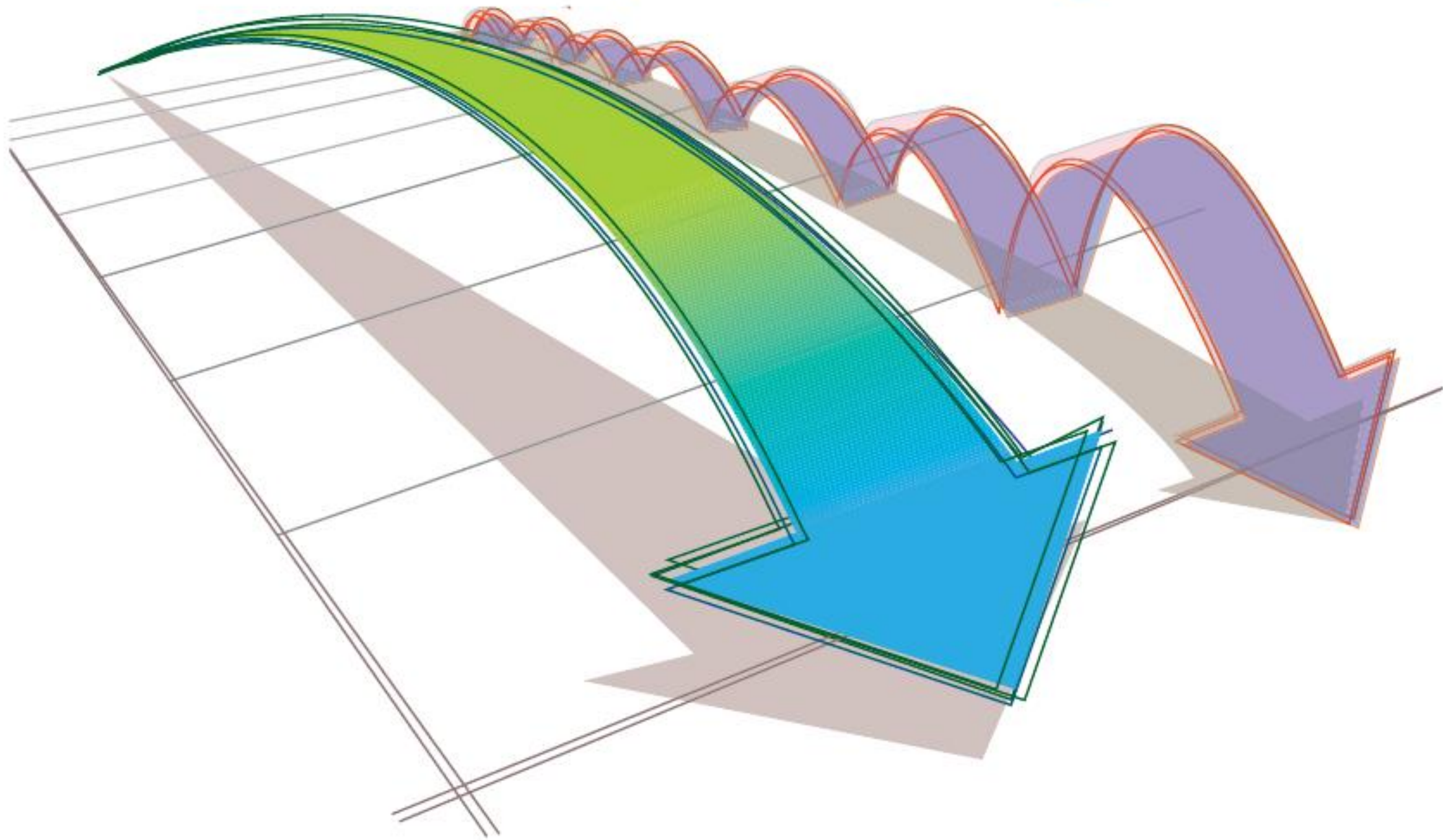
Hội thảo đã kết thúc tốt đẹp và cung cấp rất nhiều thông tin hữu ích, đa chiều, đa ngành cho nhân viên y tế trong công tác điều trị ED; từ đó giúp gia tăng chất lượng dịch vụ điều trị / nghiên cứu tại các bệnh viện, trường học và trung tâm nghiên cứu.

VP HOSREM

Hormone kích thích nang noãn có tác dụng kéo dài

elonva®

corifollitropin alfa



Nghiên cứu ENGAGE: Nghiên cứu ngẫu nhiên, có nhóm chứng, mù đôi so sánh tỉ lệ có thai tiến triển (kết cục chính) giữa Corifollitropin alfa và rFSH trên 1,506 bệnh nhân được điều trị: 756 bệnh nhân dùng Corifollitropin alfa và 750 bệnh nhân dùng rFSH. Bệnh nhân có chu kỳ kinh bình thường, tuổi từ 18 đến 36, cân nặng từ 60kg đến 90kg. Trong thử nghiệm 150 microgam (thử nghiệm B), có thai cũng được nghiên cứu như một thông số hiệu quả chính đối với Corifollitropin alfa trong so sánh trực tiếp với FSH tái tổ hợp:

Biến số hiệu quả chính	Thử nghiệm B Trọng lượng cơ thể > 60 kg	
	150 microgam Corifollitropin alfa (N = 756)	200 IU recFSH (N = 750)
Tỷ lệ có thai tiến triển (%)	38,9	38,1
Sự khác nhau [95% CI]	0,9 [-3,9 ; 5,7]	

Tài liệu tham khảo: 1. Devroey P, Boastanfar R, Koper NP, et al: on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-3072. 2. Thông tin kê toa của Elonva.

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục QLD-BYT: 0710/15/QLD-TT, cấp ngày: 05/10/2015. Ngày in tài liệu: Ngày 27 tháng 01 năm 2016
Code: WOMN-1159441-0000 12 OCT 2017

Cách sử dụng

- Sau khi dùng liều khuyến cáo, nồng độ corifollitropin alfa trong huyết thanh đủ để duy trì sự tăng trưởng đa nang noãn trong suốt cả một tuần. Điều này cho phép thay thế tiêm 7 ngày đầu tiên, ngày một lần FSH tái tổ hợp bằng cách tiêm dưới da một liều duy nhất Corifollitropin alfa trong COS để phát triển nhiều nang noãn và có thai trong một chương trình ART².
- Hai liều đơn giản tùy theo thể trọng².
 - 150 µg cho phụ nữ > 60 kg
 - 100 µg cho phụ nữ ≤ 60 kg
- Corifollitropin alfa được nạp sẵn trong bơm tiêm. Bơm tiêm có trang bị hệ thống an toàn tự động để tránh kim gây tổn thương sau khi dùng².

ELONVA®

Mô tả: Mỗi bơm tiêm được nạp sẵn 0,5 ml dung dịch chứa 100 mcg corifollitropin alfa (ELONVA 100 mcg/0,5 ml) hoặc 150 mcg corifollitropin alfa (ELONVA 150 mcg/0,5 ml). Corifollitropin alfa là một glycoprotein được sản xuất trong tế bào trứng chuột Hamster Trung Quốc (CHO: Chinese Hamster Ovary) bằng công nghệ DNA tái tổ hợp dùng môi trường nuôi cấy tế bào đã định rõ về thành phần hoá học mà không có thêm kháng sinh, các protein người hoặc động vật, hoặc bất cứ thành phần nào khác có nguồn gốc từ người hoặc động vật. Elonva có dưới 1 mmol natri (23 mg) cho 1 lần tiêm, tức là thực chất “không có natri”. Tá dược: Sodium citrate; Sucrose; Polysorbate 20; Methionine; Sodium hydroxide và/hoặc hydrochloric acid (để điều chỉnh pH); Nước pha tiêm. Dung dịch nước trong suốt và không màu. **Chỉ định:** Kích thích buồng trứng có kiểm soát (COS) trong phác đồ kết hợp với chất đối vận GnRH để phát triển nhiều nang noãn ở phụ nữ tham gia vào chương trình hỗ trợ sinh sản. **Liều lượng và cách dùng:** Điều trị bằng Elonva phải được thực hiện dưới sự giám sát của một bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh. **Liều dùng:** Ở phụ nữ có trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg, cần dùng một liều duy nhất 100 microgam. Ở phụ nữ có trọng lượng cơ thể > 60 kg, cần dùng một liều duy nhất 150 microgam. Ngày kích thích thứ 1: Elonva được tiêm dưới da một lần duy nhất, tốt nhất là ở thành bụng, trong pha nang noãn sớm của chu kỳ kinh nguyệt. Ngày kích thích thứ 5 hoặc 6: Việc điều trị bằng một chất đối vận dựa trên đáp ứng của buồng trứng, như số lượng và kích thước phát triển của nang noãn. Chất đối vận GnRH được sử dụng để ngăn ngừa tăng sớm hormon hoàng thể (LH). Ngày kích thích thứ 8: Bảy ngày sau khi tiêm Elonva tính từ ngày kích thích thứ 1, việc điều trị COS có thể tiếp tục bằng cách tiêm hàng ngày FSH tái tổ hợp cho đến khi đạt tiêu chí làm noãn bào trứng trưởng thành (có 3 nang ≥ 17 mm). Liều hàng ngày của FSH tái tổ hợp phụ thuộc vào đáp ứng của buồng trứng, được theo dõi qua siêu âm định kỳ kể từ ngày kích thích thứ 5 hoặc 6 trở đi. Liều khuyến cáo hàng ngày ở người có đáp ứng bình thường là 150 IU FSH tái tổ hợp. Sự phát triển thỏa đáng nang noãn thường đạt được trung bình vào ngày thứ 9 của trị liệu (khoảng 6-18 ngày). Ngay sau khi có 3 nang ≥ 17 mm, một liều đơn 5.000 đến 10.000 IU hCG nên được sử dụng vào cùng ngày hoặc ngày kế tiếp để gây trưởng thành nang noãn. **Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:** Bệnh nhân suy thận: việc sử dụng Elonva cho phụ nữ suy thận không được đề nghị. Bệnh nhân suy gan: suy gan có thể không ảnh hưởng đến sự thải trừ của corifollitropin alfa. Trẻ em: Sử dụng Elonva cho bệnh nhân trẻ em không được chỉ định. **Cách dùng:** Tiêm dưới da Elonva có thể được thực hiện bởi bản thân người phụ nữ hoặc chồng của họ, miễn là có sự hướng dẫn trước đó của bác sĩ. Việc tự sử dụng Elonva chỉ nên thực hiện bởi người phụ nữ được khuyến khích tự tiêm, được hướng dẫn đầy đủ và dễ dàng tiếp cận với lời khuyên y khoa. **Chống chỉ định:** Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc. U buồng trứng, vú, tử cung, tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Xuất huyết âm đạo bất thường (không phải kỳ kinh nguyệt) mà không biết/ không chẩn đoán được nguyên nhân. Suy buồng trứng tiên phát. U nang buồng trứng hoặc buồng trứng to. Tiền sử bị hội chứng quá kích buồng trứng (OHSS). Có một chu kỳ kích thích buồng trứng trước đây có hơn 30 nang ≥ 11 mm đo được bằng siêu âm. Có số lượng nang hàng cơ bản > 20 . U xơ tử cung không phù hợp cho việc mang thai. Dị dạng cơ quan sinh sản không phù hợp cho việc mang thai. Có thai. Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS). **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt trước khi sử dụng:** **Đánh giá vô sinh trước khi bắt đầu điều trị:** Trước khi bắt đầu điều trị, cặp vợ chồng nên được đánh giá phù hợp. Trường hợp đặc biệt, người vợ nên được kiểm tra suy tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, tăng prolactin máu và u tuyến yên hoặc tuyến dưới đồi, và đưa ra liệu pháp điều trị đặc hiệu phù hợp. **Liều dùng trong suốt chu kỳ kích thích:** Elonva chỉ để tiêm dưới da một lần duy nhất. Sau khi tiêm Elonva, không được dùng thêm sản phẩm chứa FSH tái tổ hợp trước ngày kích thích thứ 8. **Suy thận:** Ở bệnh nhân suy thận, tỷ lệ thải trừ corifollitropin alfa có thể bị giảm, do đó không khuyến cáo dùng Elonva cho phụ nữ suy thận. **Không khuyến cáo sử dụng trong phác đồ sử dụng chất chủ vận GnRH:** Các số liệu nghiên cứu dùng Elonva phối hợp với chất chủ vận GnRH còn hạn chế. Do đó, việc sử dụng Elonva không được khuyến khích sử dụng phối hợp với một chất chủ vận GnRH. Hội chứng quá kích buồng trứng (OHSS) là một biến cố y khoa khác hẳn với buồng trứng to không biến chứng. Các biểu hiện và triệu chứng lâm sàng của OHSS thể nhẹ và vừa gồm: đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, buồng trứng to từ nhẹ đến vừa và nang buồng trứng. OHSS nặng có thể đe dọa đến

Tài liệu thông tin cho Cán bộ Y tế

tĩnh mạng. Các biểu hiện và triệu chứng lâm sàng của OHSS nặng gồm: nang buồng trứng lớn, đau bụng cấp, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, khó thở, tiêu ít, huyết học bất thường và tăng cân. Trong một số ít trường hợp, huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch có thể xảy ra cùng với OHSS. OHSS có thể gây ra khi dùng gonadotropin nhau thai người (hCG) và khi có thai (hCG nội sinh). OHSS sớm thường xảy ra trong vòng 10 ngày sau khi dùng hCG và có thể kèm theo buồng trứng đáp ứng quá mạnh do sự kích thích của gonadotropin. OHSS muộn xảy ra trên 10 ngày sau khi dùng hCG do hậu quả của sự thay đổi về hormon khi mang thai. Vì nguy cơ có thể xuất hiện OHSS nên bệnh nhân cần được theo dõi ít nhất 2 tuần sau khi dùng hCG. Những phụ nữ có nguy cơ đáp ứng buồng trứng cao đặc biệt có thể dễ bị OHSS trong hoặc sau khi điều trị bằng Elonva. Những phụ nữ điều trị kích thích buồng trứng ở chu kỳ đầu tiên mà các yếu tố nguy cơ chỉ được biết một phần cần phải được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng sớm của OHSS. Để giảm nguy cơ OHSS, cần tiến hành siêu âm đều đặn trước và trong quá trình điều trị để đánh giá sự phát triển nang noãn. Việc định lượng đồng thời nồng độ estradiol trong huyết thanh cũng có thể hữu ích. Trong Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, nguy cơ OHSS tăng khi có 18 nang trở lên với đường kính bằng hoặc trên 11 mm. Khi có tổng số 30 nang trở lên, cần ngừng dùng hCG. Trung thành với liều Elonva khuyến cáo và phác đồ điều trị cũng như theo dõi thận trọng đáp ứng của buồng trứng là rất quan trọng để giảm nguy cơ OHSS. Nếu hội chứng quá kích buồng trứng xảy ra, nên thực hiện và tuân thủ xử trí chuẩn và phù hợp. **Xoắn buồng trứng:** Xoắn buồng trứng đã được báo cáo sau khi điều trị với gonadotropin, kể cả Elonva. **Đa thai và đa sinh:** Đa thai và đa sinh đã được báo cáo khi điều trị bằng gonadotropin, bao gồm cả Elonva. Cần khuyến cáo người phụ nữ và người chồng về nguy cơ cao cho mẹ (biến chứng khi mang thai và khi sinh) và em bé (nhẹ cân) trước khi bắt đầu điều trị. **Thai ngoài tử cung:** Phụ nữ vô sinh áp dụng điều trị hỗ trợ sinh sản có nguy cơ tăng tỷ lệ thai ngoài tử cung. Cần phải siêu âm sớm để khẳng định được thai nằm trong tử cung. **Dị dạng bẩm sinh:** Tỷ lệ dị dạng bẩm sinh sau khi áp dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản có thể cao hơn đôi chút so với thụ thai tự nhiên. U buồng trứng và hệ sinh sản: Đã có báo cáo về u buồng trứng và hệ sinh sản khác, cả lành tính và cả ác tính, ở phụ nữ đã từng dùng nhiều phác đồ thuốc để điều trị vô sinh. **Biến chứng mạch:** Các biến cố huyết khối nghẽn mạch, cả liên quan và không liên quan với OHSS, đã được báo cáo sau khi điều trị với các gonadotropin, bao gồm cả Elonva. Ở phụ nữ có yếu tố nguy cơ huyết khối nghẽn mạch dựa vào tiền sử bản thân hoặc gia đình, hoặc béo phì nặng hoặc ưu huyết khối, điều trị bằng gonadotropin, bao gồm cả Elonva, có thể làm tăng thêm nguy cơ này. **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:** Nghiên cứu tương tác giữa Elonva và các thuốc khác chưa được tiến hành. Vì corifollitropin alfa không phải là cơ chất của enzym cytochrom P450, nên dự đoán là không có tương tác chuyển hóa với các thuốc khác. **Thai kỳ và cho con bú:** **Có thai:** Việc dùng Elonva trong khi có thai là chống chỉ định. **Người cho con bú:** Sử dụng Elonva trong khi nuôi con bú không được chỉ định. **Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:** Chưa tiến hành nghiên cứu trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. **Tác dụng không mong muốn:** Tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều nhất trong khi điều trị Elonva trên lâm sàng là OHSS (5,2%), đau vùng chậu (4,1%), người khó chịu (5,5%), nhức đầu (3,2%), buồn nôn (1,7%), mệt mỏi (1,4%) và các khó chịu ở vú (kể cả căng đau) (1,2%). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở phụ nữ dùng Elonva trong các thử nghiệm lâm sàng theo phân loại các hệ cơ quan và tần số (thường gặp ($\geq 1\%$, $< 10\%$), ít gặp ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): Rối loạn hệ thần kinh: Thường gặp: Nhức đầu; Ít gặp: Chóng mặt. Rối loạn tiêu hóa: Thường gặp: Buồn nôn; Ít gặp: Đau bụng, nôn, tiêu chảy, táo bón và căng bụng. Rối loạn hệ sinh sản và vú: Thường gặp: OHSS, đau và khó chịu vùng chậu, khó chịu ở vú; Ít gặp: Xoắn vặn buồng trứng. Rối loạn chung và nơi dùng thuốc: Thường gặp: Mệt mỏi. Ngoài ra, thai ngoài tử cung, sảy thai, đa thai cũng đã có báo cáo. Những tác dụng không mong muốn này được coi như có liên quan đến hỗ trợ sinh sản hoặc do mang thai. **Quá liều:** Dùng nhiều hơn một lần tiêm Elonva trong một chu kỳ điều trị, hoặc dùng liều quá cao Elonva và/hoặc FSH tái tổ hợp có thể làm tăng nguy cơ OHSS. Sau khi sử dụng Elonva, không được sử dụng thêm sản phẩm có chứa FSH trước ngày kích thích thứ 8 vì điều này cũng có thể làm tăng nguy cơ OHSS. **Tính tương kỵ:** Chưa nghiên cứu về tương kỵ, dung dịch tiêm không được trộn với các thuốc khác. **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **Bảo quản:** Bảo quản trong tủ lạnh ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Phải để bơm tiêm trong hộp carton để tránh ánh sáng.

SẢN XUẤT BỞI: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG., Schützenstrasse 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Germany.

ĐÓNG GÓI BỞI: N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands (Hà Lan)



VPDD MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD., VIỆT NAM
TP. HỒ CHÍ MINH
Lầu 15, Khu phố Anpha Plaza
Số 1A Quận 1
ĐT: (84-8) 38270100 * Fax: (84-8) 38270101
Code: W00W01-1109441-0000 12 OCT 2017
HÀ NỘI
Tầng 14, Keangnam Hanoi Landmark
Đường Phạm Hùng, Khu đô thị Cầu Giấy,
và Mã Trục, huyện Từ Liêm, Hà Nội
ĐT: (84-4) 37824365 * Fax: (84-4) 38078415

Marvelon®



Ngừa thai hiệu quả



Marvelon®

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

1. Tên thuốc: MARVELON/viên nén. **2. Hàm lượng hoạt chất:** 0,15 mg Desogestrel và 0,03 mg Ethinylestradiol/viên. **3. Chỉ định:** Tránh thai. **4. Liều dùng:** **4.1. Cách uống:** Uống theo thứ tự chỉ dẫn trên vỉ thuốc, mỗi ngày 1 viên vào cùng một thời điểm trong 21 ngày liên tiếp. Sau đó nghỉ 7 ngày rồi uống vỉ tiếp theo dù có thể chưa hết kinh. **4.2. Bắt đầu uống:** Chưa dùng biện pháp tránh thai chứa nội tiết tố nào trong tháng trước đó thì bắt đầu uống thuốc vào ngày đầu tiên có kinh. Có thể bắt đầu uống Marvelon vào ngày thứ 2-5, nhưng cần sử dụng thêm biện pháp tránh thai chứa nội tiết tố trong 7 ngày đầu dùng thuốc. Chuyển từ biện pháp tránh thai chứa nội tiết tố phối hợp khác thì bắt đầu dùng Marvelon ngay sau ngày uống viên cuối cùng chứa hoạt chất của thuốc viên tránh thai phối hợp (TVTTPH) đang dùng, nhưng không muộn hơn ngày uống thuốc tiếp theo sau tuần nghỉ thuốc, hoặc ngày sau ngày uống viên giả được cuối cùng trong vỉ TVTTPH mà người dùng đang uống. Đối từ vòng tránh thai hoặc miếng dán tránh thai, dùng Marvelon ngay sau ngày tháo vòng hoặc miếng dán, đối từ thuốc tiêm thì kể từ ngày cần tiêm liều tiếp theo, đối từ que cấy thì kể từ ngày rút que, nhưng nên dùng thêm biện pháp tránh thai trong 7 ngày đầu kể từ khi bắt đầu dùng Marvelon. Đối từ biện pháp tránh thai chỉ chứa progestogen thì có thể bắt đầu ở bất kỳ ngày nào của vỉ thuốc đơn chất. Sau khi xảy thai ở 3 tháng đầu thì dùng Marvelon ngay lập tức. Sau khi sinh con hoặc xảy thai ở 3 tháng giữa thì bắt đầu uống thuốc vào ngày 21 đến 28 sau đó. Sau khi sinh con: xem phần Phụ nữ cho con bú. **4.3. Quên uống thuốc:** 4.3.1. Nếu quên dưới 12 giờ: tác dụng ngừa thai không giảm, uống ngay khi nhớ ra và uống những viên kế tiếp như thường lệ. 4.3.2. Nếu quên quá 12 giờ tác dụng tránh thai có thể giảm. Lưu ý: Không bao giờ được ngưng uống thuốc quá 7 ngày. Cần phải uống thuốc 7 ngày liên tiếp mới có tác dụng. **4.4.** Nếu có bất thường nặng về tiêu hóa nên sử dụng thêm biện pháp tránh thai khác. **4.5.** Tiếp tục dùng một vỉ Marvelon khác không cần nghỉ để hoàn ngày kinh kéo dài bao lâu tùy ý cho đến khi hết vỉ thuốc thứ hai. **5. Chống chỉ định:** Đang có hoặc tiền sử có chứng huyết khối (như huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi). Đang có hoặc tiền sử có huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não) hoặc các biểu hiện tiền triệu (như cơn thoáng thiếu máu não cục bộ, đau thắt ngực). Đã biết có những yếu tố có khuynh hướng gây huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch, có hoặc không liên quan đến di truyền như có kháng Protein C hoạt hóa (APC: Activated Protein C), thiếu antithrombin III, thiếu protein C, thiếu protein S, tăng homocystein trong máu và các kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, lupus chống đông). Tiền sử đau nửa đầu với các triệu chứng thần kinh đáng kể. Tiểu đường có tổn thương mạch máu. Có một yếu tố nguy cơ trầm trọng hoặc nhiều yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch cũng là một chống chỉ định, đại phẫu cần phải bất động trong thời gian dài (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Viêm tụy hoặc tiền sử có liên quan đến tăng triglycerin máu. Đang có hoặc tiền sử có bệnh gan nặng mà giá trị chức năng gan chưa trở lại bình thường. Đang có hoặc tiền sử có u gan (lành tính hoặc ác tính). Đã biết hoặc nghi ngờ có 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 bất kỳ hoạt chất nào của Marvelon hoặc bất kỳ tá dược nào. **6. Thai kỳ và cho con bú:** Thuốc không chỉ định dùng trong thai kỳ. Nên ngưng thuốc nếu có thai trong thời gian dùng thuốc. Không khuyến dùng thuốc cho đến khi người mẹ đã hoàn toàn cai sữa bởi viên thuốc tránh thai có thể làm giảm số lượng và thay đổi thành phần của sữa mẹ. **7. Cảnh báo và thận trọng:** **7.1. Rối loạn tuần hoàn:** Việc sử dụng thuốc tránh thai nội tiết phối hợp có liên quan với tăng nguy cơ tắc tĩnh mạch do huyết khối (VTE) biểu hiện như tắc tĩnh mạch sâu và/hoặc thuyên tắc mạch phổi, tăng nguy cơ bệnh huyết khối và thuyên tắc huyết khối động mạch và tĩnh mạch, như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Những tai biến này hiếm khi xảy ra. Các triệu chứng của huyết khối/tắc mạch do huyết khối ở tĩnh mạch hoặc động mạch hoặc tai biến mạch máu não có thể 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 khò phát đột ngột; nhức đầu nhiều, khác thường và kéo dài; đột ngột mất hoàn toàn hoặc một phần thị lực; chóng mặt; nói lú lờ hoặc không nói được; chóng mặt; ngất kèm hoặc không kèm co giật cục bộ; yếu cơ hoặc mất cảm giác đột ngột ở một bên hoặc một phần cơ thể; rối loạn vận động; đau bụng cấp. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch và nguy cơ biến chứng huyết khối động mạch tăng lên khi có yếu tố nguy cơ. Các tình trạng bệnh lý khác kết hợp với các tai biến tuần hoàn bất lợi bao gồm: tiểu đường, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tăng urê-máu do tán huyết, viêm đại tràng mạn tính (bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng) và thiếu máu hồng cầu hình liềm. **7.2. U bướu:** Sử dụng kéo dài TVTTPH có thể làm tăng nguy cơ nhiễm virus HPV là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của ung thư cổ tử cung. Nguy cơ ung thư vú tăng nhẹ trên người dùng TVTTPH. Một số hiếm trường hợp u gan lành tính và hiếm hơn nữa là u ác tính, đã được báo cáo trên người dùng TVTTPH. **7.3. Các tình trạng khác:** Phụ nữ bị tăng triglycerid máu hoặc có tiền sử gia đình như thế có thể tăng nguy cơ viêm tụy khi dùng TVTTPH. Huyết áp có thể tăng nhẹ khi dùng TVTTPH nhưng hiếm có sự gia tăng có ý nghĩa lâm sàng. Những tình trạng sau đây đã được báo cáo xảy ra hoặc diễn biến xấu hơn khi có thai lần khi dùng TVTTPH: vàng da và/hoặc ngứa do ứ mật; sỏi mật; rối loạn chuyển hóa porphyrin; lupus ban đỏ hệ thống; hội chứng tăng urê-máu do tán huyết; mùa vằn Sydenham; herpes trong thai kỳ; mất thính lực do xoắn xo tại; phù mạch (có tính di truyền). Rối loạn chức năng gan cấp hoặc mạn tính cần ngưng dùng TVTTPH. Phụ nữ tiểu đường cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng TVTTPH. Bệnh Crohn và viêm loét đại tràng có liên quan đến việc dùng TVTTPH. Thận trọng với người không dung nạp galactose. Nấm da có thể xảy ra, đặc biệt là trên bệnh nhân có tiền sử nấm, nên tránh phơi nhiễm ánh nắng khi đang dùng thuốc. Trước khi dùng Marvelon nên tư vấn y khoa như được hỏi bệnh sử và khám thực thể để loại trừ có thai và các chống chỉ định hoặc yếu tố nguy cơ. Giám sát dụng kiểm soát chu kỳ: có thể xảy ra xuất huyết không đều (rỉ huyết hoặc ra huyết bất thường), đặc biệt là trong những tháng đầu dùng thuốc. Nhà sản xuất: N. V. Organon. Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands. CCDS-MK8276A-MRV21-TB-042014. Nhập khẩu bởi Công ty Cổ phần Dược liệu TW2. **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

Số Giấy xác nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo thuốc của Cục Quản lý Dược: 21/2015XNQ-QLD. Ngày tháng năm in tài liệu: 27/01/2016

L.VN.MKT.10.2015.0188