

CÂU LẠC BỘ SẢN PHỤ KHOA
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ



TẬP SAN
SẢN – PHỤ KHOA
TẬP 1

(*Tài liệu lưu hành nội bộ dành cho đối tượng sinh viên*)

2017

Ban cố vấn

Ths.Bs Trần Mạnh Linh

Ths. Bs Võ Văn Khoa

Ths. Bs Nguyễn Hoàng Long

Ban biên tập

Hà Minh Hiếu

Nguyễn Thị Mỹ Thơm

Cao Thị Ly Ly

Ban thiết kế

Ngô Định Triệu Vy

BIÊN SOẠN

Dương Thị Ngọc Anh	Phạm Thị Quỳnh Nhi
Trần Văn Bửu	Trương Thị Ý Nhi
Võ Văn Cường	Nguyễn Thị Khánh Phương
Nguyễn Thị Phương Dung	Trần Thị Phương
Hà Minh Hiếu	Lê Tân Quý
Nguyễn Thanh Hoài	Hoàng Trọng Sáng
Nguyễn Như Hoàng	Trần Tân
Nguyễn Thị Hồng	Nguyễn Trọng Tân
Lữ Bách Huy	Trần Hữu Toán
Phan Thị Thanh Hương	Võ Thị Hồng Tuyền
Lê Thị Lan	Lê Phương Thảo
Võ Thị Phượng Liên	Đỗ Bảo Quỳnh Thi
Nguyễn Thị Thùy Linh	Nguyễn Thị Mỹ Thom
Cao Thị Ly Ly	Nguyễn Văn Bảo Trân
Vũ Thị Nga	Dương Thị Ái Trinh
Hà Thị Nguyên	Hồ Đăng Vũ
Đinh Thanh Nhân	Hoàng Thị Xuân
Nguyễn Tri Nhất	

DANH MỤC VIẾT TẮT

AC	Abdominal circumference (chu vi bụng)
ACCP	Alliance for cervical cancer prevention (hiệp hội phòng chống ung thư cổ tử cung)
ACIP	Advisory Committee on Immunization (Ủy ban Tư vấn về tiêm chủng)
ACS	American cancer society (Hiệp hội ung thư Mỹ)
AFI	Amniotic fluid index (chỉ số nước ối)
AFLP	Acute fatty liver of pregnancy (Gan nhiễm mỡ cấp tính trong thai kì)
AGS	Atypical glandular cells (Tế bào tuyến không điển hình)
ASCCP	American society for colposcopy and cervical pathology (Hội soi cổ tử cung và bệnh học cổ tử cung Mỹ)
ASC-US	Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance (Tế bào lát không điển hình có ý nghĩa không xác định)
BI-RADS	Breast Imaging, Reporting And Data
BPD	Biparietal diameter (đường kính lưỡng đỉnh).
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia (loạn sản phế quản phổi)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention

	(trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ).
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia (sự tạo u trong biểu mô cổ tử cung)
CMV	Cetomegalovirus
CNB	Core needle biopsy (sinh thiết lõi kim)
CTC	Cổ tử cung
ĐBK	Đau bụng kinh
DSPT	Deep Septic Pelvic Thrombophlebitis
EDRF	Endothelium derived relaxing factor
EFW	Estimated fetal weight (khối lượng thai ước đoán)
FDA	Food and Drug Administration (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ).
FL	Femur length (chiều dài xương đùi)
FNAC	Fine-needle aspiration cytology (làm tế bào học bằng chọc hút kim nhỏ)
FSH	Follicle-stimulating hormone (nội tiết tố kích thích nang noãn)
GnRH	Gonadotropin releasing hormone (hormone hướng sinh dục)
HC	Head circumference (chu vi đầu)
HIV	Human immunodeficiency virus infection

HMD	Hyalin membrane disease (bệnh màng trong)
HPV	Human Papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesions (tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao)
IUGR	Intrauterine growth restriction (Thai chậm phát triển trong tử cung)
IVF	In-VitroFertilization (thụ tinh trong ống nghiệm)
IVH	Intraventricular hemorrhage (xuất huyết tổng não thất)
IVM	In-Vitro Maturation (sự trưởng thành trong ống nghiệm)
LCHAD	3-hydroxyacyl-coA hydroxygenase
LH	Luteinizing hormone (hormon kích thích thể vàng)
LNMTc	Lạc nội mạc tử cung
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesions Tổn thương trong biểu mô gai mức độ thấp
NEC	Necrotizing enterocolitis (viêm ruột hoại tử)
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (thuốc kháng viêm non-steroid)
OCs	Oral contraceptive (thuốc tránh thai đường uống)

OR	Odd ratio (tỉ xuất chênh)
OVT	Ovarian Vein Thrombophlebitis (viêm huyết khối tĩnh mạch buồng trứng)
PCOS	Polycystic Ovarian Syndrome (hội chứng buồng trứng đa nang)
PGF	Placenta growth factor (tác nhân tăng trưởng rau thai)
PID	Pelvic inflammatory disease (bệnh viêm vùng chậu)
RDS	Respiratory distress syndrome (hội chứng suy hô hấp)
ROP	Retinopathy of prematurity (bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non)
SG	Sản giật
SP-A	Surfactant protein – A.
TSG	Tiền sản giật
USAID	United state agency international development (cơ quan phát triển quốc tế Hoa Kỳ).
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force (lực lượng đặc nhiệm dịch vụ phòng ngừa Mỹ)
VIA	Visual inspection with acetic acid (quan sát CTC bằng mắt với acid acetic)
VILI	Visual inspection with lugol' iodine (quan sát CTC bằng mắt với Lugol' iodine)

Mục lục

PHẦN 1: SẢN KHOA

NỘI TIẾT THAI KỲ	16
CÁC PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH TUỔI THAI	44
DINH DƯỠNG TRONG THỜI KỲ MANG THAI.....	53
SÂY THAI.....	57
THAI CHẬM PHÁT TRIỂN TRONG TỬ CUNG	87
RAU TIỀN ĐẠO	105
LIỆU PHÁP CORTICOID TRƯỚC SINH	122
VIÊM GAN SIÊU VI B VÀ THAI NGHÉN	143
RUBELLA VÀ THAI NGHÉN	157
HỘI CHỨNG HELLP	164
ĐẺ KHÓ DO VAI	185
SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ	204
NHIỄM TRÙNG HẬU SẢN.....	218

PHẦN 2: PHỤ KHOA

MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG.....	236
SỬ DỤNG VACCINE PHÒNG NGỪA HPV/ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG	260
XỬ TRÍ THAI LẠC CHỖ.....	268
HỘI CHỨNG BUỒNG TRÚNG ĐA NANG	285
CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ BAN ĐẦU ĐAU BỤNG KINH	309
CHẨN ĐOÁN U VÚ Ở PHỤ NỮ.....	317
TRÁNH THAI BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHO BÚ VÔ KINH.....	328
BIỆN PHÁP TRÁNH THAI KHẨN CẤP	333

PHẦN 1

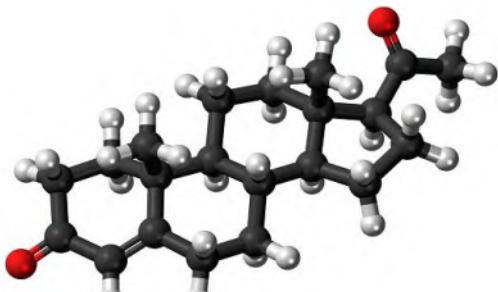
SẢN KHOA

NỘI TIẾT THAI KỲ

I. PROGESTERONE

1.1 Bản chất hóa học

Progesterone là D-4,3-ketosteroid chứa 21 phân tử carbon. Khi không có thai progesterone được sản xuất bởi buồng trứng, tinh hoàn, tuyến vỏ thượng thận. Khi có thai progesterone được sản sinh bởi hai nguồn chính: hoàng thể thai nghén đến tuần thứ 7, tuần thứ 8, sau đó được sản xuất bởi rau thai cho đến tận lúc sinh. Hoàng thể thai nghén bắt đầu chuyển giao cho rau thai sản xuất progesterone từ tuần thứ 6, đến tuần thứ 9 thì nguồn progesterone từ hoàng thể có ý nghĩa không đáng kể.



Hình 1.1. Progesterone

Trong chu kỳ không có thụ tinh progesterone được sản xuất bởi hoàng thể, đó là dấu hiệu của sự phóng noãn, sự sản xuất progesterone có thể đạt nồng độ tối đa 25 mg/ngày, và đo ở máu ngoại vi nồng độ khoảng 20 - 25 mg/ml.

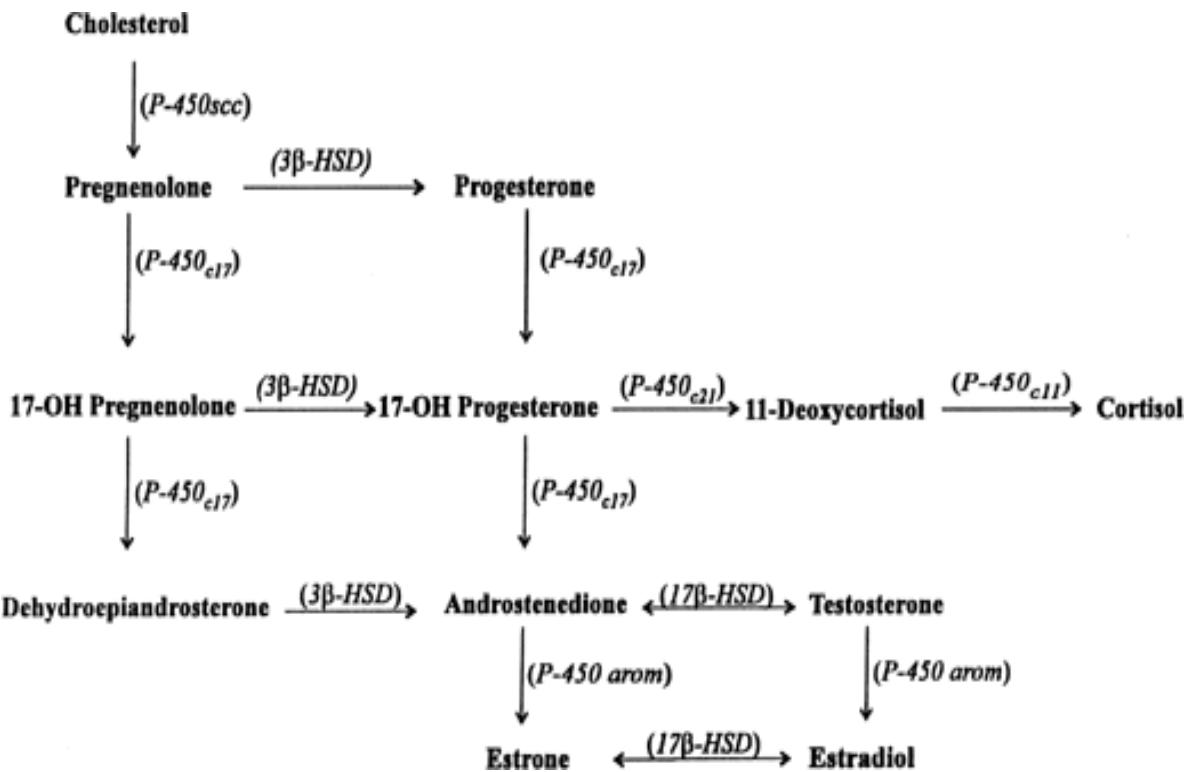
Trong chu kỳ có thai, ở giai đoạn hoàng thể, progesterone tăng nhẹ đó là do sự kích thích của hCG. Khi nguồn cung cấp progesterone của rau thai bổ sung cho nguồn hoàng thể, nồng độ progesterone tăng rất nhanh. Nồng độ progesterone giảm thoáng qua trong khoảng tuần thứ 7 đến tuần thứ 8, đó là thời điểm chuyển giao giữa hoàng thể cho rau thai trong việc sản xuất progesterone. Sự thay đổi nhẹ nhàng này xảy ra chỉ có trong khoảng 1 ngày. Nồng độ progesterone tiếp tục tăng cho tới tận lúc sinh, vào thời điểm này, rau thai sản xuất khoảng 250 mg/ngày. Progesterone được sản sinh với một khối lượng lớn trong đa thai.

Sự tổng hợp progesterone trong và ngoài thai kỳ là như nhau.

Tại ty thể Cholesterol $\xrightarrow{\text{CP450CLE}}$ pregnenolone
(cytochrome P450 cholesterol sidechain cleavage enzyme)

Tại lối nội chất: pregnenolone $\xrightarrow{\text{(3β-hydroxysteroid dehydrogenase)}}$ Progesterone

Lá nuôi ưu tiên sử dụng LDL cholesterol cho quá trình sinh tổng hợp progesterone .



Hình 1.2 Sự tổng hợp progesterone

Tỷ lệ chuyển hóa của progesterone ở phụ nữ có thai giống với tỷ lệ này ở nam giới hay phụ nữ không mang thai. Trong suốt thai kỳ, nồng độ của 5α-dihydroprogesterone trong huyết tương tăng lên do sự tổng hợp tại hợp bào lá nuôi từ progesterone được sản xuất tại nhau thai và tiền chất bắt nguồn từ bào thai (Dombroski, 1997). Vì thế, tỷ số chất chuyển hóa progesterone/progesterone tăng lên trong thai kì. Cơ chế cho vấn đề này chưa được xác định hoàn toàn.

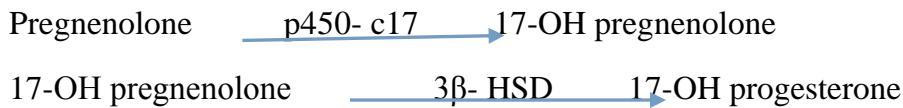
Progesterone được chuyển thành mineralocorticoid deoxycorticosterone ở cả người mẹ và cả trong bào thai ==> Nồng độ của deoxycorticosterone tăng lên ở cả mẹ và bào thai.

* Sự tạo thành corticoid:

1. Từ progesterone:



2. Từ pregnenolone :



Bảng 1.1 Hàm lượng hormone steroid ở phụ nữ có thai và không có thai.

Steroid ^a	Production Rates (mg/24 hr)	
	Nonpregnant	Pregnant
Estradiol-17 β	0.1-0.6	15-20
Estriol	0.02-0.1	50-150
Progesterone	0.1-40	250-600
Aldosterone	0.05-0.1	0.250-0.600
Deoxycorticosterone	0.05-0.5	1-12
Cortisol	10-30	10-20

1.2 Nguồn gốc

Khi không có thai progesterone được sản xuất bởi buồng trứng, tinh hoàn, tuyến vòi thượng thận.

Khi có thai progesterone được sản sinh bởi hai nguồn chính: bởi hoàng thể thai nghén đến tuần thứ 7, tuần thứ 8, sau đó được sản xuất bởi rau thai cho đến tận lúc sinh. Hoàng thể thai nghén bắt đầu chuyển giao cho rau thai sản xuất progesterone từ tuần thứ 6, đến tuần thứ 9 thì nguồn progesterone từ hoàng thể có ý nghĩa không đáng kể. Điểm lâm sàng cần nhấn mạnh là progesterone được sản xuất bởi hoàng thể có ý nghĩa duy trì thai nghén đến tuần thứ 8.

1.3 Phương thức xét nghiệm

Progesterone được định lượng trong huyết thanh bởi phương pháp miễn dịch phóng xạ và phương pháp miễn dịch men. Nhịp ngày đêm không ảnh hưởng tới nồng độ progesterone trong máu.

Một vài phương thức xét nghiệm thích định lượng pregnanediol, đó là sản phẩm chuyển hóa chính của progesterone, sản phẩm này được định lượng trong nước tiểu 24 tiếng bằng phương pháp sắc ký đồ.

1.4 Nguồn bình thường

Trong chu kỳ không có thụ tinh progesterone được sản xuất bởi hoàng thể, đó là dấu hiệu của sự phóng noãn, sự sản xuất progesterone có thể đạt nồng độ tối đa 25 mg/ngày, và đo ở máu ngoại vi nồng độ khoảng 20 - 25 mg/ml.

Trong chu kỳ có thai, ở giai đoạn hoàng thể, progesterone tăng nhẹ đó là do sự kích thích của hCG.

Khi nguồn cung cấp progesterone của rau thai bồ sung cho nguồn hoàng thể, nồng độ progesterone tăng rất nhanh.

Nồng độ progesterone giảm thoáng qua trong khoảng tuần thứ 7 đến tuần thứ 8, đó là thời điểm chuyển giao giữa hoàng thể cho rau thai trong việc sản xuất progesterone. Sự thay đổi nhẹ nhàng này chỉ xảy ra chỉ có trong khoảng 1 ngày.

Nồng độ progesterone tiếp tục tăng cho tới tận lúc sinh, vào thời điểm này, rau thai sản xuất khoảng 250 mg/ngày.

Progesterone được sản sinh với một khối lượng lớn trong trường hợp đa thai.

1.5 Ý nghĩa

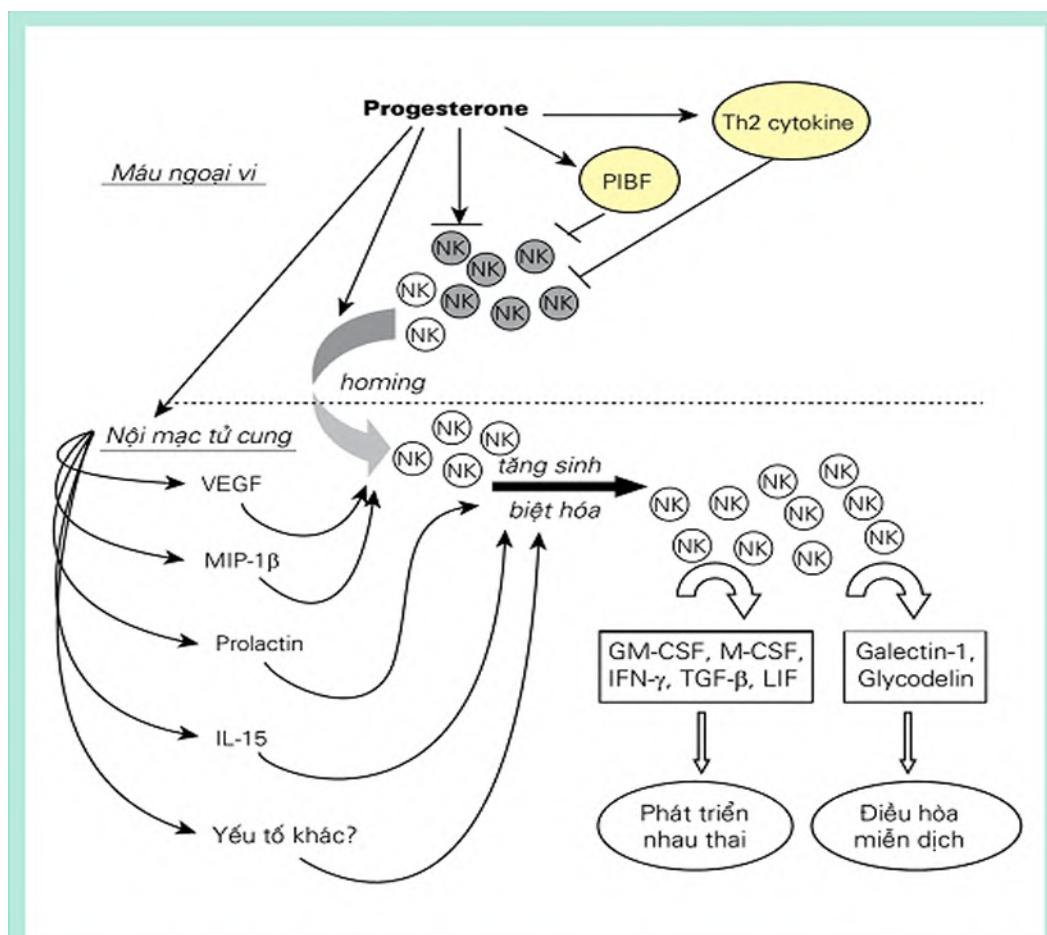
Progesterone có những đặc tính sau:

- Chuẩn bị nội mạc tử cung để cho trứng làm tổ.
- Duy trì nội mạc tử cung.
- Làm giãn cơ tử cung.
- Phòng tránh co tử cung.
- Có tác dụng lợi tiểu, kích thích tăng chế tiết aldosteron trong khi có thai.
- Nó được coi là nguồn cung cấp steroid cho thai nhi tạo hormon trong khi có thai:
 - + Progesterone của rau thai được thai thi sử dụng: ở vỏ thượng thận để tạo ra corticosteroid, tinh hoàn để tạo ra testosterone.
 - + Nguồn progesterone của mẹ bồ sung cho thai nhi trong trường hợp thai nhi thiếu tương đối men 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, men cần thiết để chuyển steroid thành delta-4,3-ketosteroïd.

1.6 Sử dụng progesterone trong dự phòng sinh non

Hiện nay, một số trường hợp sinh non vẫn không tìm ra được nguyên nhân. Vẫn đề làm sao cắt được cơn go tử cung, càng sớm càng tốt vì đây là triệu chứng chính thúc đẩy đến sinh non. Progesterone là một nội tiết tố liên quan đến hệ thống nội tiết và hệ thống miễn dịch, nó có tác dụng điều hòa hoạt động co bóp cơ tử cung, giảm tổng hợp prostaglandin các cytokine ở màng nhau thai, giảm hiện tượng viêm

và tiêu hủy mô đệm ở cổ tử cung và giảm tần số co của cơ tử cung. Trong thai kỳ, Progesterone ảnh hưởng lên hệ miễn dịch của người mẹ thông qua các cơ chế khác nhau cả ở mức độ phân tử lẫn tế bào. Nó được chứng minh là kích thích hoạt tính của hệ enzyme đặc biệt là matrix metalloproteinases và các phân tử bám dính, ức chế sản xuất kháng thể, ngăn chặn việc hoạt hóa và gây độc tế bào của tế bào T, biến đổi hoạt động của các tế bào giết tự nhiên (natural killer cell hay NK cell) và tạo ra các kháng thể bất đối xứng bảo vệ phôi thai, gián tiếp gia tăng nồng độ cytokin Th2 hoặc PIBF (Progesterone – induced Blocking Factor).



Hình 1.3 Vai trò điều hòa miễn dịch của Progesterone.

Chính nhờ vai trò này mà hiện nay Hội Sản phụ khoa Châu Âu, Hoa Kỳ cũng như FIGO khuyến cáo sử dụng progesterone cho những bà mẹ mang thai có cổ tử cung ngắn, có tiền sử sinh non, và các yếu tố nguy cơ.

Progesterone có vai trò trong ngăn ngừa sẩy thai liên tiếp, đường âm đạo là đường sử dụng tốt nhất, liều thường dùng 200 - 400 mg/ngày khi có dấu hiệu thụ thai cho đến tuần lễ thứ 20.

Những sản phụ siêu âm có chiều dài CTC ngắn < 25 mm được chẩn đoán ở quý II của thai kỳ nên sử dụng Progesterone đặt âm đạo mỗi ngày để ngăn ngừa sinh non và bệnh suất sơ sinh, có thể dùng từ tuần thứ 24-34 của thai kỳ.

Progesterone vi hạt có thể dùng đường âm đạo liều 200 mg viên nang mỗi đêm hay 90mg dạng gel mỗi sáng.

Progesterone còn có thể sử dụng trong những trường hợp bà mẹ có các yếu tố nguy cơ như: đa thai, fFB test (+)...

Phác đồ điều trị dọa sẩy (Bệnh viện Từ Dũ):

- Nghi ngờ tuyệt đối trong thời gian ra huyết âm đạo hay đau bụng, đau lưng.
- Hoạt động nhẹ nhàng, tránh giao hợp ít nhất 2 tuần sau khi ngưng ra máu.
- Giảm co: Spasfon 40mg 1 - 2 viên (uống) x 3 lần/ngày.
- Hỗ trợ hoàng thể: Progesterone tự nhiên nhằm giảm co bóp tử cung là chính và hỗ trợ hoàng thể trong 3 tháng đầu:
 - + Utrogestan 100 mg 1 viên x 3 lần/ngày (đặt âm đạo).
 - + Utrogestan 100mg 1 viên x 3 lần/ngày (uống).
- Vitamine E. 400 UI 1 viên/ngày.

Thông tin kê toa của biệt dược Utrogestan (progesterone dạng vi hạt) :

Khuyến cáo của nhà sản xuất chỉ sử dụng progesterone trong các trường hợp dọa sẩy thai sớm hoặc dự phòng sẩy thai liên tiếp do suy hoàng thể.

Trong các trường hợp sẩy thai sớm tự phát do biến chứng di truyền (hơn 50% trường hợp), các hiện tượng nhiễm trùng hoặc các rối loạn cơ học thì progesterone chỉ có tác dụng làm chậm thải trứng chết.

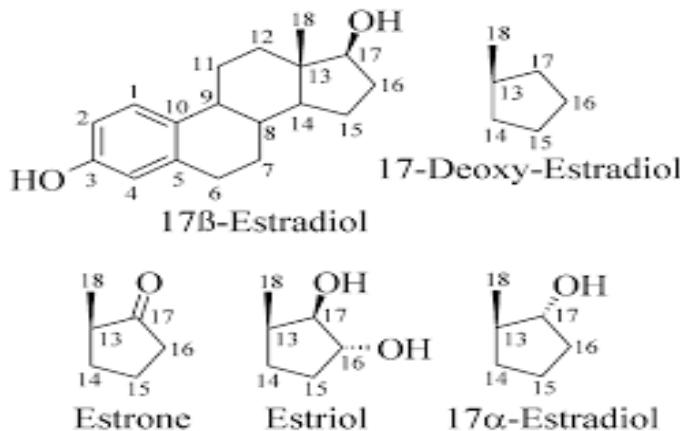
Phải ngưng điều trị progesterone trong các trường hợp sau:

- Rối loạn mắt như mất thị lực, nhìn đôi, tổn thương mạch máu võng mạc.
- Tắc mạch huyết khối hoặc nghẽn mạch.

- Đau đầu nặng.

II. ESTROGEN

2.1 Đại cương



Hình 2.1 Cấu trúc hóa học các loại estrogen.

Có 3 loại estrogen :

- Estrone là một estrogen tương đối yếu có nhóm hydroxyl ở vị trí C thứ 3.
- Estradiol là estrogen mạnh nhất với 2 nhóm hydroxyl ở vị trí C thứ 3 và 17.
- Estriol là một estrogen yếu nhất có 3 nhóm hydroxyl ở vị trí C thứ 3, 17 và 18.

Tác dụng của estradiol mạnh gấp 12 lần estrone và gấp 80 lần estriol nên khi nói đến tác dụng của estrogen là nói đến tác dụng của estradiol. Khi có thai, estriol được sản xuất khoảng 50 ng/24h (gấp khoảng 1000 lần khi không có thai) và là hormon được sản xuất nhiều nhất so với các loại estrogen khác trong thai kì.

2.2 Nguồn gốc:

Nhau thai sản xuất một lượng lớn estrogen từ sử dụng tiền chất steroid trong máu mẹ và tuyến thượng thận của bào thai. Trong giai đoạn này, người phụ nữ mang thai ở trạng thái cường estrogen. Lượng estrogen được sản xuất bởi hợp bào lá nuôi trong những tuần cuối của thai kỳ không tương đương với lượng sản xuất của 1000 trứng bình thường.

Trạng thái cường estrogen là một trong những dấu hiệu quan trọng của thai kỳ, sẽ chấm dứt sau sổ thai. Trong 2 - 4 tuần đầu của thai kỳ, sự gia tăng nồng độ

hCG đóng vai trò quan trọng trong sản xuất estradiol của hoàng thể. Sự sản xuất progesterone và estrogens của hoàng thể sẽ giảm đáng kể từ tuần thứ 7. Từ đó, nhau thai sẽ thay thế vai trò này.

Sự tổng hợp của estrogen qua nhau thai khác với sự tổng hợp ở noãn của những người phụ nữ không mang thai.

Ở phụ nữ có thai:

Cholesterol có nguồn gốc chủ yếu từ mẹ, nó được rau thai chuyển thành pregnenolone và progesterone (xem lại phần progesterone).

Pregnenolone rau thai vào trong tuần hoàn rau thai, cùng với pregnenolone được tổng hợp bởi tuyến thượng thận bào thai, được chuyển hóa một phần thành pregnenolone sulfate. Pregnenolone sulfate được tuyến thượng thận thai nhanh chóng chuyển thành DHEA-Sulfate, đây chính là tiền chất chính để rau thai tổng hợp nên estrone và estradiol bởi phản ứng thủy phân hóa nhóm sulfate, chuyển DHA thành androstenedione và nhân thơm hóa.

DHEA-Sulfate được gan thai nhanh chóng chuyển hóa thành 16- α -hydroxyl DHEA-sulfate.

16- α -hydroxyl DHEA-sulfate được rau thai chuyển hóa thành estriol qua 2 bước:

+ hoạt động của men sulfatase lấy đi gốc sulfate.

+ hoạt động của men nhân thơm hóa sẽ biến cấu trúc thành tinh chất estrogen.

Ở thời kỳ này, một nửa E2 là được tạo thành từ DHEA-S của tuyến thượng thận của bào thai, một nửa là từ DHEA-S của mẹ. Trong đó 90% E3 là từ 16 α OH-DHEA-S bào thai, chỉ 10% là từ các nguồn khác.

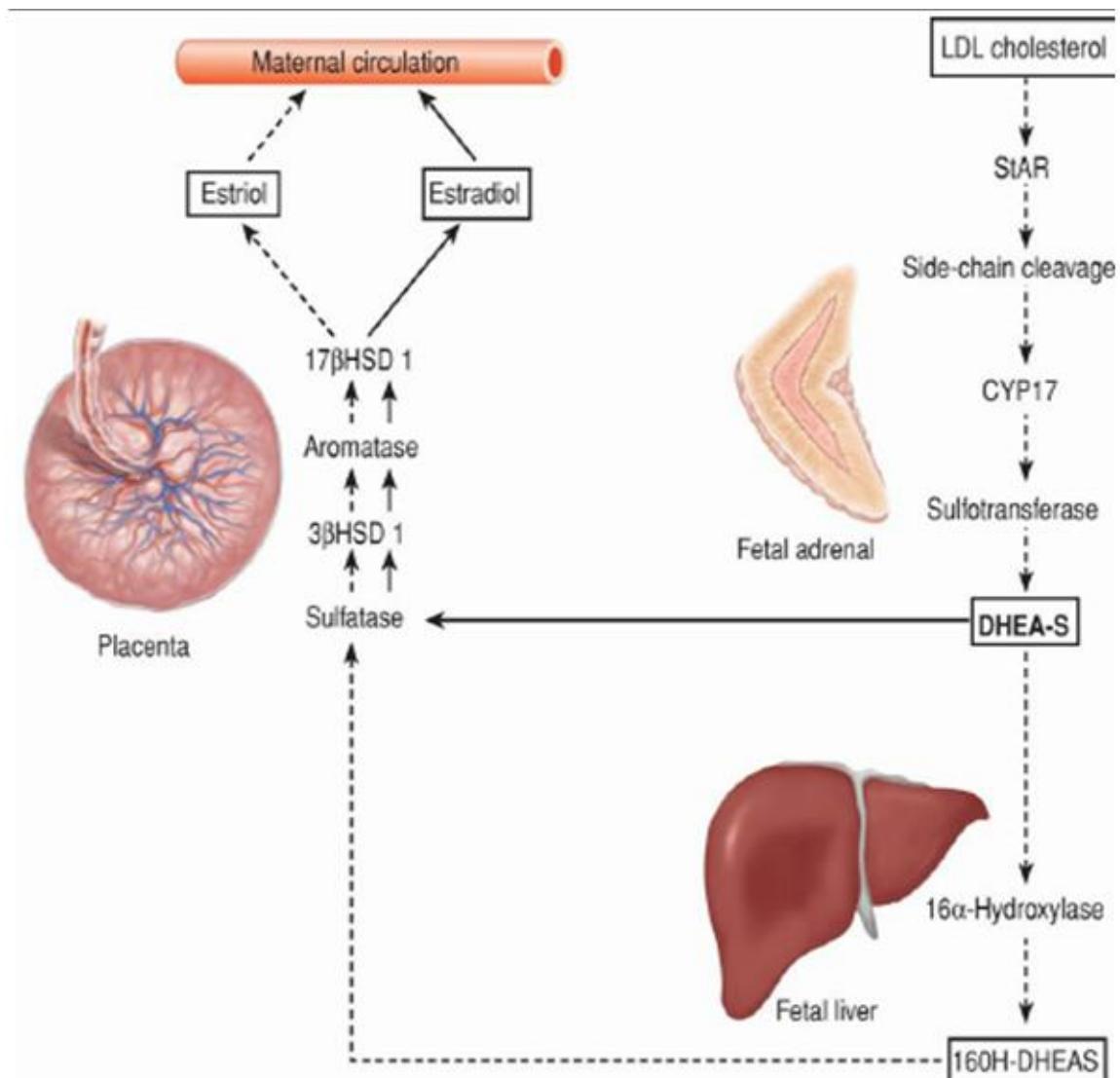
Ở phụ nữ không có thai:

Sự tổng hợp estrogen diễn ra tại lớp vỏ trong của trứng, thông qua sự tổng hợp androstenedione từ cholesterol.

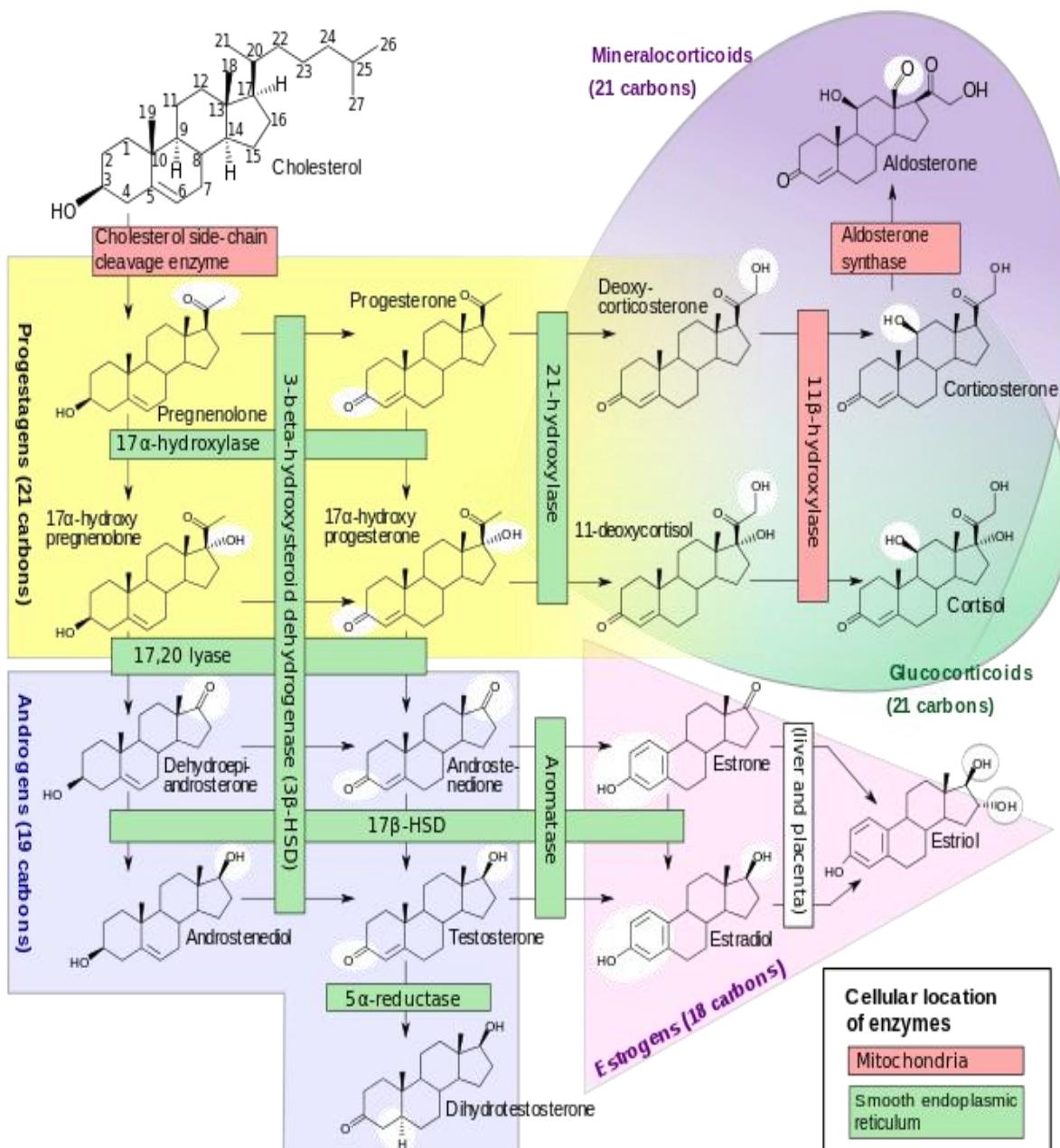
Androstenedione là một cơ chất sinh androgenic yếu, đóng vai trò tiền chất cho tổng hợp testosterone và estrogen. Hợp chất này xuyên màng để vào trong lớp bao quanh các tế bào hạt, tại đây nó nhanh chóng được chuyển thành estrone hoặc là thành testosterone rồi thành estradiol.

Androstenedione thành testosterone nhờ enzyme 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (có trong lớp vỏ).

Androstenedione và testosterone thành estrone và estradiol nhờ aromatase (có trong lớp hạt).



Hình 2.1 Quá trình tổng hợp estrogen ở phụ nữ có thai.



Hình 2.2 Tổng hợp Estrogen ở phụ nữ không có thai.

2.3 Xét nghiệm

2.3.1 Xét nghiệm estriol trong máu bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ

- Ưu điểm: cho kết quả nhanh.
- Nhược: nồng độ estriol chịu ảnh hưởng của nhịp ngày đêm, đỉnh cao thường vào lúc sáng sớm.

2.3.2 Xét nghiệm estriol trong nước tiểu 24h bằng phương pháp sắc ký đồ

- Ưu điểm: nồng độ estriol không chịu ảnh hưởng của nhịp ngày đêm.
- Nhược: lâu có kết quả.

Nguồn bình thường: Estriol được sản xuất một lượng đáng kể vào giai đoạn đầu của ba tháng giữa, sau đó tiếp tục tăng cho tới lúc sinh, nồng độ estriol trong nước tiểu đạt 25 - 30 mg/ngày vào lúc thai gần đủ tháng.

* *Nồng độ estriol thấp hoặc không có thường liên quan tới:*

- Thai chết lưu.
- Thai vô sọ.
- Mẹ dùng corticoid.
- Teo tuyến thượng thận bẩm sinh.
- Thiếu hụt men sulfatase rau thai

* *Nồng độ estriol giảm hoặc không tăng liên quan tới:*

- Mẹ bị bệnh thận.
- Huyết áp cao khi mang thai.
- Tiền sản giật.
- Thai chậm phát triển trong tử cung.

* *Nồng độ estriol tăng cao:*

- Đa thai.
- Bất đồng nhóm máu Rh.

Ý nghĩa:

Estradiol là chỉ số hoạt động bình thường của thai, nó phụ thuộc vào sự hoạt động của thận và gan thai nhi.

Estradiol là chỉ số hoạt động bình thường của rau thai, nó phụ thuộc vào sự sản sinh prenenolone và men chuyển 16α OHDHEA-S của thai nhi thành estriol.

Khi nồng độ estriol giảm dưới mức bình thường hoặc không tăng lên, cần dùng các biện pháp thăm dò khác như siêu âm, CTG, chọc và xét nghiệm nước ối.

2.4 Tác dụng của estrogen :

Đối với cơ tử cung :

Làm phát triển cơ tử cung(tăng độ dài và độ lớn).

Tăng nhạy với oxytoxin và các nhân tố gây co.

Đối với niêm mạc tử cung :

Kích thích phân bào, gây quá sản niêm mạc tử cung.

Khi tụt đột ngột gây bong niêm mạc tử cung, chảy máu kinh nguyệt.

Đối với cổ tử cung:

Làm tăng tiết,làm trong và loãng chất nhầy, mở cổ tử cung khiến tinh trùng dễ xâm nhập.

Đối với âm đạo:

Làm phát triển và dày biểu mô biểu mô âm đạo.

Làm biểu mô âm đạo chứa glycogen, trực khuẩn Doderline biến glycogen thành acid lactic gây toan, hạn chế sự phát triển của vi khuẩn gây bệnh.

Estradiol điều hòa sự sản xuất progesterone.

Tác động vào hệ tim mạch mẹ.

Phát triển tuyến vú và các ống dẫn sữa.

2.5 Một số ứng dụng

2.5.1 Estrogen tổng hợp là thành phần quan trọng của thuốc tránh thai và điều trị thay thế estrogen ở phụ nữ mãn kinh

Liều thuốc tránh thai : 30microgram ethinyl estradiol.

Tuy nhiên, estrogen có thể gây quái thai nghiêm trọng khi người dùng mang thai: tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh đã được thông báo gồm khuyết tật về tim mạch và các chi.

Diethylstibestrol gây ung thư biểu bì âm đạo, dị tật bộ phận sinh dục, tiết niệu ở nữ, ở nam gây dị dạng bộ phận sinh dục.

2.5.2 Estrone trong hội chứng buồng trứng đa nang

Hội chứng buồng trứng đa nang là một trong những bệnh nội tiết thường gặp nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, đặc điểm là kinh nguyệt bất thường và những dấu hiệu dư thừa Androgen trên lâm sàng hay sinh hóa. Trong đó ảnh hưởng của estrogen (estrone) là:

- Kích thích sự tăng sản của tế bào đệm, tế bào vỏ của buồng trứng; tác dụng không đối kháng Estrogen trên nội mạc tử cung có thể gây xuất huyết tử cung bất thường và tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

- Tuy nhiên người ta kết hợp Cyproterone (một progesterone có tính kháng androgen)kết hợp với 1 estrogen có tác dụng kiểm soát kinh nguyệt và có thai, điều trị thành công chứng rậm lông và mụn trứng cá do cường androgen.

III. HORMON HƯỚNG SINH DỤC RAU THAI (Human Chorionic Gonadotropin - hCG)

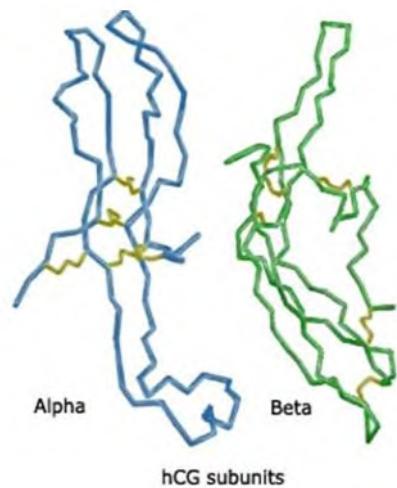
3.1 Bản chất hoá học

hCG là một glycoprotein bao gồm hai tiểu đơn vị alpha và beta, được liên kết với nhau bởi các phân tử ion và kỵ nước. Trọng lượng phân tử 39.000 dalton.

Tiểu đơn vị alpha là một glycopeptide có 92 acid amin được ổn định bằng các mối liên kết disulfua. Trình tự aminoacid của tiểu đơn vị này trùng với các kích thích tố tuyến yên glycoprotein, luteinizing, kích thích tố nang trứng và kích thích tố hormone tuyến giáp. Cấu trúc hoá học giống như tiểu đơn vị alpha của:

- Luteinizing hormon (LH).
- Follicle-stimulating hormon (FSH).
- Thyroid-stimulating hormon (TSH).

Tiểu đơn vị beta có cấu trúc hoá học đặc trưng cho phân tử hCG. Các tiểu đơn vị Beta là một glycopeptide có 145 acid amin được ổn định bởi sáu mối liên kết



disulfua. Các tiêu đơn vị Beta của hormon glycoprotein là duy nhất và cung cấp những đặc điểm sinh học khác nhau.

Beta hCG có thể được phát hiện trong huyết thanh hoặc nước tiểu của mẹ vào khoảng 8 - 9 ngày sau khi rụng trứng

3.2 Nguồn gốc

hCG được chế tiết bởi nguyên bào nuôi của:

- Tổ chức rau thai bình thường từ rất sớm, khoảng 6 đến 8 ngày sau thụ tinh.
- Từ rất nhiều bánh rau (đa thai).
- Chửa trứng.
- Ung thư biểu mô màng đệm.
- Chửa ngoài tử cung.

3.3 Phương thức xét nghiệm

* Xét nghiệm nồng độ hCG trong máu hay trong nước tiểu bằng phương pháp sinh vật hoặc bằng phương pháp miễn dịch. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch có độ nhạy và độ đặc hiệu lớn hơn so với phương pháp sinh vật và trở thành phương pháp xét nghiệm thông thường ngày nay.

- Xét nghiệm sinh vật:

+ Xét nghiệm thỏ (Friedman) đo nồng độ hCG của mẹ dựa vào khả năng gây phóng noãn trên thỏ sau khi tiêm hCG 12 tiếng.

+ Xét nghiệm ếch (Galli- Mainini) đo lượng tinh trùng giải phóng ra trong ống phóng tinh của ếch đực sau khi tiêm hCG vào ống nhôp.

+ Xét nghiệm chuột (Aschheim- Zondek): đo những nang noãn phát triển sau khi tiêm hCG.

- Xét nghiệm miễn dịch.

+ Xét nghiệm ngưng kết latex: xác định hCG có trong nước tiểu; đây là xét nghiệm nhanh, xét nghiệm hCG dương tính sau khi thụ tinh 28 ngày.

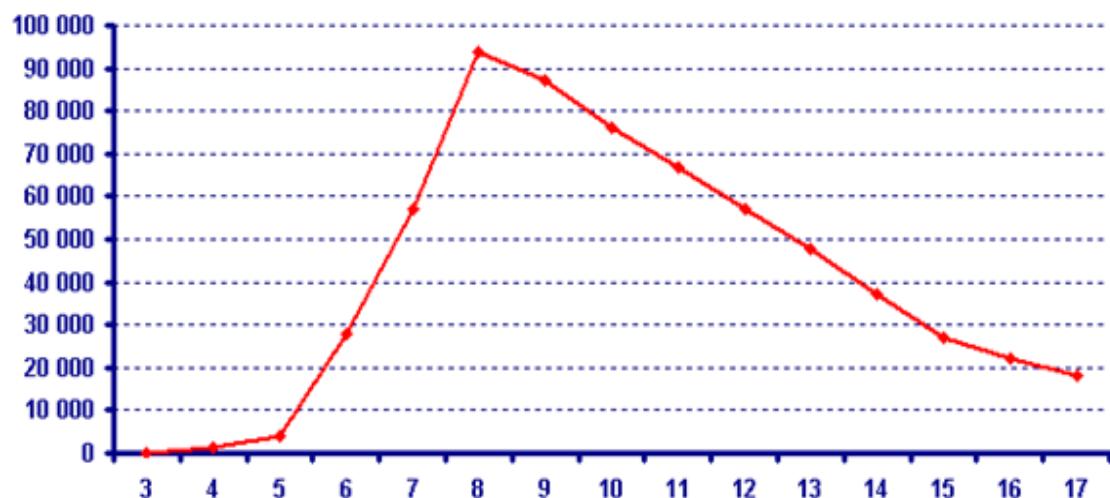
+ Xét nghiệm miễn dịch phóng xạ, miễn dịch men: xét nghiệm beta hCG trong máu, xét nghiệm dương tính khoảng 8 ngày sau khi thụ tinh.

3.4 Nồng độ bình thường: nồng độ beta hCG được tính theo đơn vị mIU/ml.

Bảng 3.1.Theo dõi nồng độ hCG dựa trên tuổi thai (tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng).

3 tuần	5 - 50mIU/ml	9 - 12 tuần	25.700 - 288.000 mIU/ml
4 tuần	5 - 426mIU/ml	13 - 16 tuần	13.300 - 254.000 mIU/ml
5 tuần	18 - 7.340mIU/ml	17 - 24 tuần	4.060 - 165.400 mIU/ml
6 tuần	1.080 - 56.500mIU/ml	Từ tuần thứ 25 cho tới ngày sinh.	3.640 - 117.000 mIU/ml
7-8 tuần	7.650 - 229.000mIU/ml	4- 6 tuần sau sinh	<5 mIU/ml

hCG tăng rất nhanh sau khi thụ tinh (8 ngày), cứ 2 đến 3 ngày nồng độ hCG lại tăng gấp đôi và đạt đỉnh cao khoảng ngày thứ 80, rồi giảm và diễn biến bình nguyên trong giai đoạn tiếp theo của thai kỳ. hCG có thể được phát hiện trong suốt thời kỳ có thai.



Hình 3.1 Sự biến đổi của hCG trong thai kì.

Nồng độ hCG thấp:

- Có thể do tính tuổi thai không chính xác.
- Có khả năng sảy thai hoặc hỏng trứng.
- Mang thai lạc vị.

Nồng độ hCG cao

- Có thể do tính tuổi thai không chính xác.
- Đa thai.
- Thai trứng.
- Nghĩ nhiều đến hội chứng Down khi lượng AFP trong máu giảm.

Lưu ý: Những con số thông kê trên chỉ mang tính chất tương đối. Bởi vì, nhiều trường hợp beta hCG thấp nhưng thai nhi vẫn hoàn toàn khỏe mạnh. Thai phụ có hàm lượng beta hCG thấp hoặc cao hơn mức trung bình cần được sự theo dõi và tư vấn kịp thời của bác sĩ.

3.5 Ý nghĩa:

- Duy trì chức năng của hoàng thể chế tiết ra progesterone.
- Kích thích tế bào leydig của thai nhi nam sản xuất ra testosterone, tác dụng này phối hợp với hormon hướng sinh dục của thai nhi. Như vậy hCG có tác dụng gián tiếp lên sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài của thai nhi nam.
 - HCG được sử dụng để phát hiện và theo dõi thai nghén.
 - + Nồng độ hCG trong giai đoạn đầu của thai nghén thấp nói lên chức năng bách rau kém, thường nghĩ tới xảy thai hoặc chửa ngoài tử cung.
 - + Nồng độ hCG cao thường nghĩ tới đa thai hoặc bệnh nguyên bào nuôi.
- Xét nghiệm hCG được dùng để theo dõi sau chửa trứng và theo dõi điều trị bệnh u nguyên bào nuôi.
 - hCG được sử dụng trong lâm sàng để gây phồng noãn trong những trường hợp không phồng noãn dựa vào tính chất giống như LH.
 - hCG có một số hoạt tính giống như TSH.

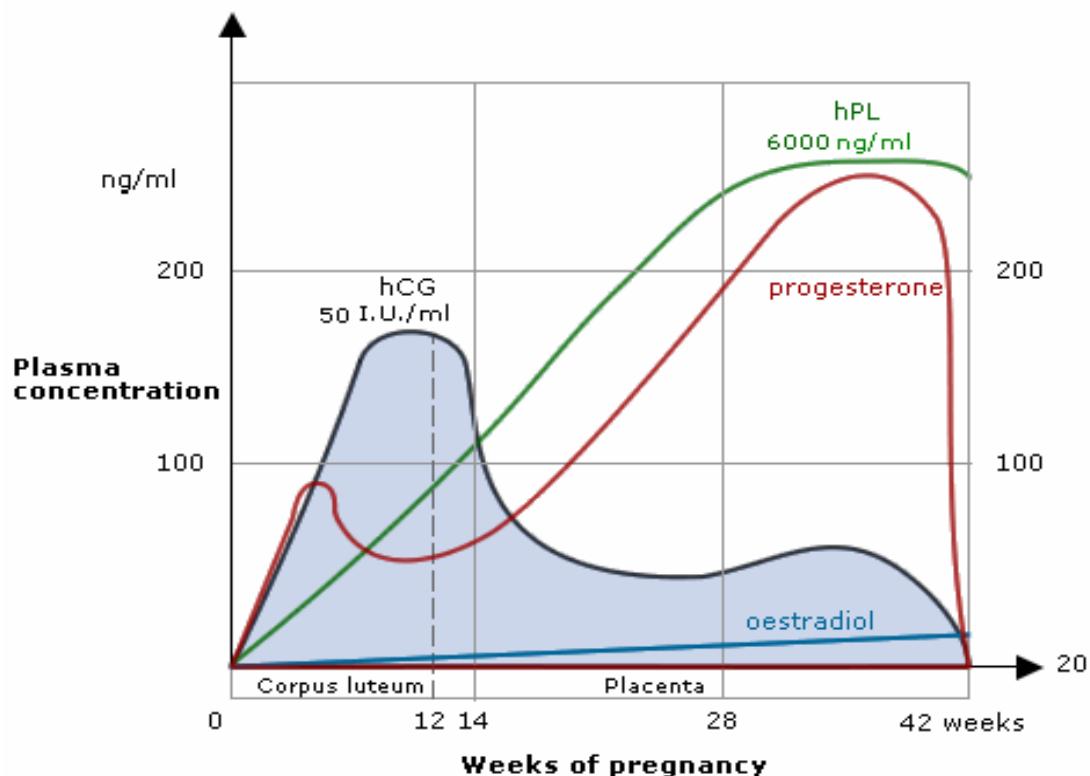
IV. HPL (Human Placenta Lactogen)

4.1 Đại cương

HPL là một hormone được sản xuất và bài tiết bởi tế bào nuôi của nhau thai. Cùng với Prolactin và GH tạo thành nhóm Protein Hormones có sự tương đồng về cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học. Mặc dù vai trò của HPL chưa được khảng định cụ thể, nhưng lượng HPL được tiết ra cao hơn rất nhiều so với tổng lượng các hormon khác trong thai kỳ cộng lại. Nồng độ của nó tăng tương ứng với sự phát triển của thai nhi qua các thời kỳ.

4.2 Đặc điểm hóa học

Là một chuỗi Polypeptid đơn có trọng lượng phân tử khoảng 38 kDa. Gồm 191 acid amin. Gen quy định sự tổng hợp: gồm 5 gen nằm trên NST số 17. Được tiết ra khoảng 1 g/ngày. Tìm thấy trong huyết thanh mẹ 2 – 3 tuần sau khi thụ tinh, trong nhau thai 5 - 10 ngày sau khi thụ tinh. Nồng độ đạt đỉnh ở tuần thứ 34 - 36. Thời gian bán hủy khoảng 10 – 30 ms.



Hình 4.1 Sự biến đổi các hormone sinh dục trong thời kì mang thai.

4.3 Sự tổng hợp HPL

Việc tổng hợp hormone HPL tương quan với khối lượng của nhau thai, vì vậy có thể xem HPL như là một yếu tố lượng giá hoạt năng của bánh nhau.

HPL tăng khi mẹ bị đói ở nửa đầu thai kỳ. Tuy nhiên sự thay đổi thoáng qua của đường huyết ít ảnh hưởng đến sự tổng hợp HPL. Insulin và cAMP ít ảnh hưởng đến sự tổng hợp HPL, trong khi đó PGE₂ và PGF_{2α} dường như ức chế sự tổng hợp HPL.

4.4 Vai trò

Đầu tiên, khi tiến hành nghiên cứu ở những động vật bậc thấp thì HPL có vai trò trong việc phát triển tuyến vú và tiết sữa ở những động vật ấy. Người ta tin rằng có nó chức năng giống như prolactin ở người, tuy nhiên những nỗ lực trong việc thúc đẩy tiết sữa ở người của HPL (như chức năng của nó đã được nghiên cứu ở động vật) đã thất bại.

Thứ hai, HPL có cấu trúc tương tự như GH nhưng vai trò trong thúc đẩy tăng trưởng chỉ bằng 1/100 lần so với GH.

Về những vai trò cụ thể khác đã được nghiên cứu, HPL có vai trò làm tăng ly giải mỡ, như vậy làm tăng acid béo tự do trong máu để cung cấp năng lượng cho mẹ và dinh dưỡng cho thai nhi. HPL cũng có tác dụng kháng insulin vì vậy làm tăng insulin máu tạo điều kiện tổng hợp protein và cung cấp nguồn acid amin để vận chuyển tới thai nhi. Tác dụng tạo sữa của HPL kém hơn prolactin.

Hormon HPL có vai trò giúp người mẹ thích nghi đối với việc mang thai:

+ Chuẩn bị cho việc tiết sữa: tăng kích thước tuyến vú.

+ Thích nghi với sự phát triển của thai: thay đổi về chức năng tuần hoàn và hô hấp, chức năng chuyển hóa glucose, hệ miễn dịch, giữ nước trong cơ thể.

+ Tăng kích thước tử cung và thúc đẩy sự phát triển của nhau thai.

Ngoài ra nó còn có vai trò trong sự thay đổi của một số hoạt động của hệ thần kinh của mẹ:

+ Thay đổi hành vi: mẹ sẽ giảm lo lắng, dành sự quan tâm nhiều hơn đến trẻ...

+ Thay đổi hormone chuẩn bị cho tiết sữa: feedback (-) prolactin do đó tuyến yên sẽ tiết ra nhiều prolactin hơn và kích thích tuyến vú tiết sữa, chuẩn bị cho việc nuôi em bé khi ra đời.

+ Đáp ứng nhu cầu của việc chuyển hóa trong cơ thể: tắt kinh, tăng cảm giác thèm ăn và dự trữ chất béo.

+ Giảm sốt, giảm stress.

4.5 Xét nghiệm HPL trong máu

Tăng trong:

- Nhiễm độc thai nghén.
- Ung thư nhau.
- Suy nhau thai.
- Chửa trứng.

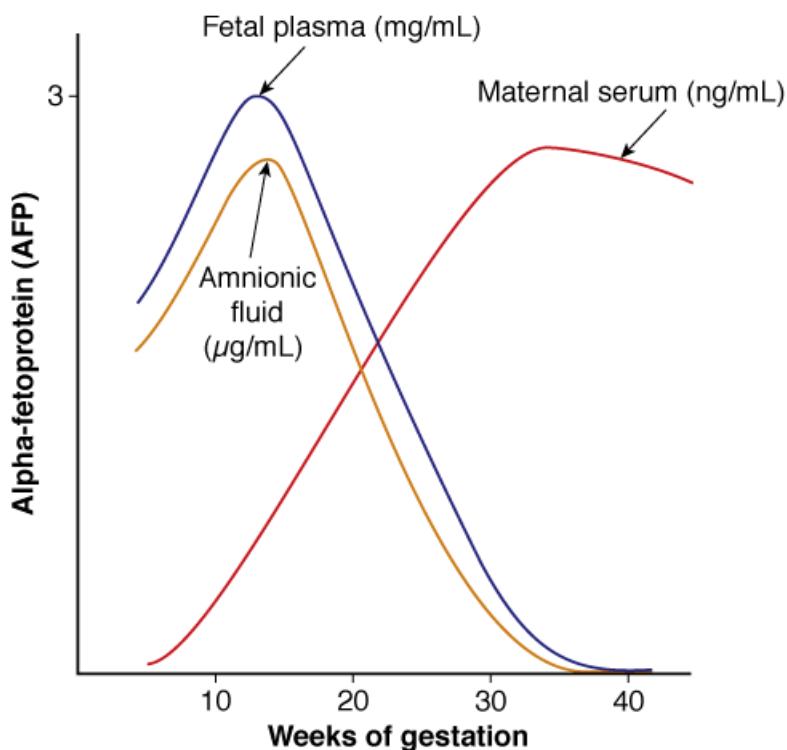
Giảm trong:

- Đa thai.
- U lá nuôi nhau thai.
- Thai trứng nguyên vịen.
- Tiểu đường.
- Bất đồng nhóm máu Rh mẹ con.

V. AFP (Alpha fetoprotein)

5.1 Đại cương

Là một chất đặc hiệu cho thai được sản xuất bởi tế bào gan, đường tiêu hóa và túi noãn hoàng. Không hiện diện trong máu của người nam khỏe mạnh và phụ nữ không mang thai. Lượng AFP trong máu người phụ nữ mang thai có thể cho ta thấy được thai nhi có bất kỳ vấn đề gì về dị tật bẩm sinh hay bất thường NST hay không. Nồng độ AFP thay đổi tương ứng với các giai đoạn phát triển của bào thai. Vào 3 tháng cuối thai kỳ, AFP giảm đi.



Hình 5.1 Tương quan giữa nồng độ AFP và tuổi thai.

5.2 Đặc điểm hóa học

AFP là một glycoprotein huyết thanh, nó có cấu trúc giống như albumin. Trọng lượng phân tử khoảng 70 kDa, là một chuỗi gồm có 590 acid amin. Chuỗi phân tử AFP liên kết với Cu, Ni, axit béo và bilirubin và được tìm thấy dưới các hình thức đơn trùng, nhị trùng và tam trùng, các chuỗi này được nối với nhau bởi cầu nối disulfua. Gen quy định việc tổng hợp AFP nằm trên nhánh dài của NST số 4. Thời gian bán hủy từ 4 – 6 ngày.

5.3 Vai trò

Chức năng của AFP ở người lớn là chưa biết, tuy nhiên, trong bào thai, nó liên kết với estradiol để ngăn chặn việc vận chuyển các hormone này qua nhau thai.

Kiểm soát sự đúng đắn trong việc thực hiện các chương trình của gen trong sự phát triển của bào thai.

Nó còn làm suy yếu sự miễn dịch để cơ thể người mẹ không "trấn áp" thai nhi.

5.4 Xét nghiệm AFP trong máu

Có thể được sử dụng cùng với beta-hCG và uE3 trong Triple test (hoặc Quad test) để sàng lọc các dị tật bẩm sinh như hội chứng Down, hội chứng Edward và Dị tật ống thần kinh từ tuần thứ 15 đến tuần thứ 20 của thai kỳ.

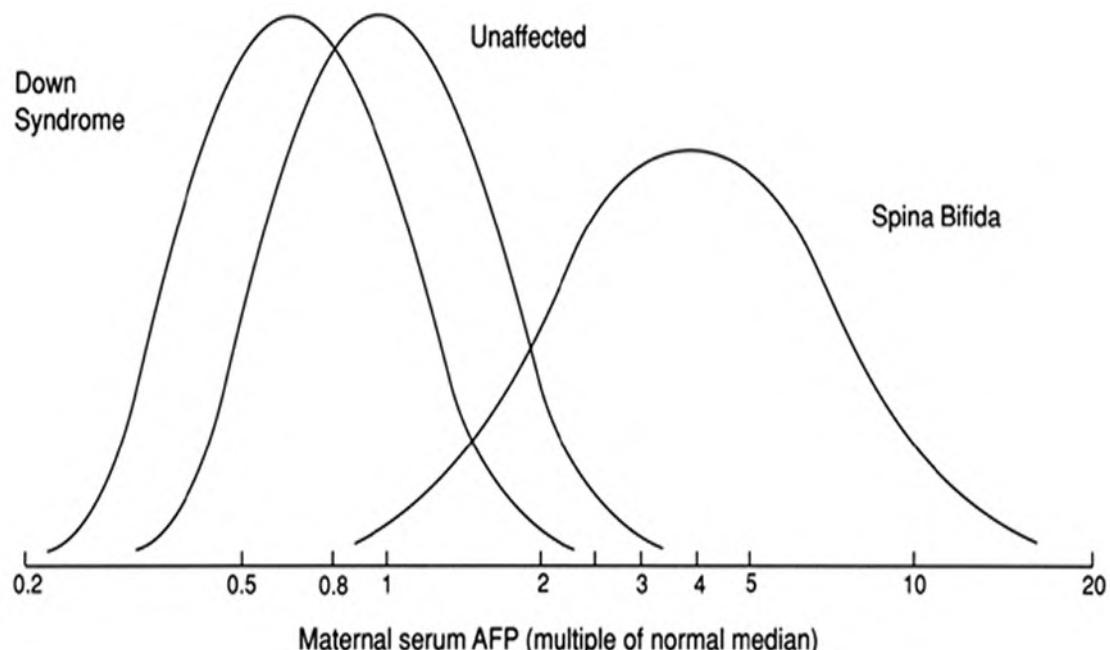
Nồng độ AFP trong máu	
Đàn ông và phụ nữ không mang thai	0 - 40 ng/mL
Phụ nữ mang thai 15- 18 tuần	10 - 150 ng/mL

Nồng độ AFP phụ thuộc vào: tuổi mẹ, cân nặng của mẹ, việc sử dụng insulin ở phụ nữ mang thai bị đái tháo đường và tuổi thai.

Tăng trong: Tuổi thai không đúng (cần siêu âm xác định lại tuổi thai), đa thai, thai nhi có dị tật ống thần kinh, thai nhi có thoát vị thành bụng hoặc thoát vị rốn, thai chết lưu.

Giảm trong: Tuổi thai không đúng, thai nhi bị HC Down.

Lưu ý: giá trị bình thường của AFP không đảm bảo rằng thai nhi không có bất thường (âm tính giả).



Hình 5.1 Mối tương quan giữa AFP và các dị tật bẩm sinh.

VI. PROLACTIN

6.1 Định nghĩa

Prolactin (PRL) là một là hormone peptide do tuyến yên tiết ra. Ở người, prolactin tồn tại dưới 3 dạng peptide nhỏ (có khối lượng phân tử 4, 16 và 22 kDa) và một số peptide có khối lượng phân tử lớn hơn.

6.2 Vai trò

Khi không có thai:

Prolactin có cơ chế tác động tương tự như cytokine, có vai trò trong sự trao đổi chất và điều hòa hệ thống miễn dịch. Prolactin có các vai trò quan trọng liên quan đến chu kỳ tế bào như các quá trình sinh trưởng (growth), biệt hóa (differentiating) và chống sự chết của tế bào theo chương trình (anti-apoptotic). Như một yếu tố tăng trưởng, prolactin gắn với các thụ thể cytokine, ảnh hưởng sâu sắc đến sự tạo máu, sự sinh mạch máu và tham gia điều hòa quá trình đông máu thông qua một số con đường. Prolactin tác động đến các tế bào đích qua thụ thể prolactin và qua một số thụ thể cytokine.

Khi có thai:

Prolactin có vai trò kích thích các tuyến sữa sản xuất sữa, Prolactin trong nước ối giúp cho điều hòa chuyển hóa muối và nước đối với thai nhi.

6.3 Cơ chế hoạt động

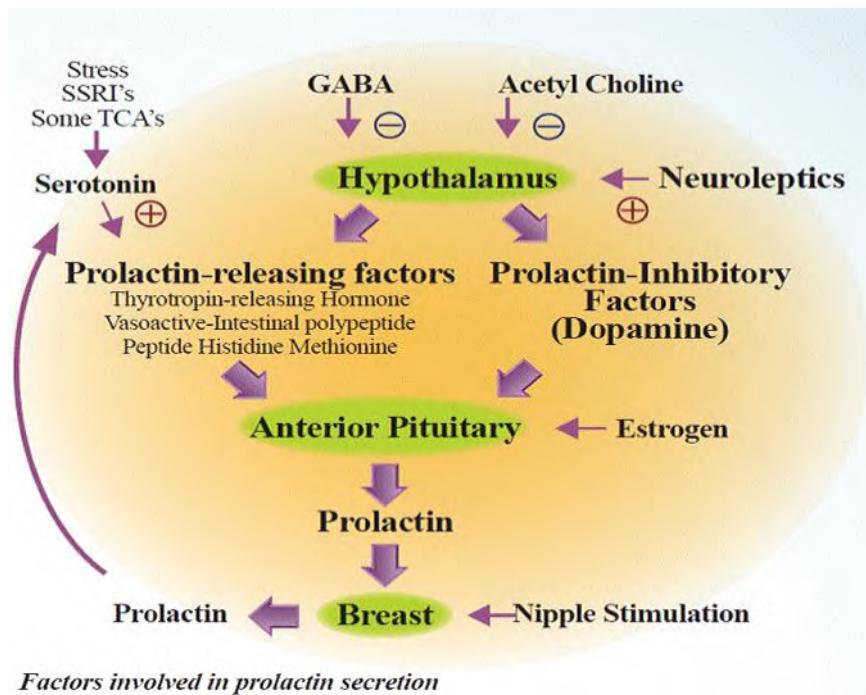
6.3.1 Chế tiết Prolactin

Prolactin được tiết ra từ các tế bào lactotroph ở thùy trước tuyến yên. Sự chế tiết prolactin được điều hòa bởi vùng dưới đồi. Khác hẳn các hormones của thùy trước tuyến yên, vùng dưới đồi chủ yếu là ức chế cường tính (tonic inhibition).

Vùng dưới đồi tiết ra cả PIF (prolactin-release-inhibiting factor) và PRF (prolactin-releasing factor).

Các PIF là dopamine và một số chất “không catecholamine” (non-catecholamine) và GABA (gamma-aminobutyric acid).

Các PRF là TRH (thyrotropin-releasing hormone), các VIP (vasoactive intestinal peptides), oxytoxin, galanin và PHM-27.



Hình 6.1 Sơ đồ ché tiết Prolactin.

6.3.2 Điều hòa bài tiết

Bình thường prolactine bị úc ché bởi PIH ở vùng dưới đồi và được bài tiết với nồng độ rất thấp 110 - 510 mU/L ở nam và 80 - 600 mU/L ở nữ. Khi có thai prolactin tăng dần từ tuần thứ 5 của thai kỳ cho tới lúc sinh, gấp 10 - 20 lần bình thường.

Do estrogen và progesterone úc ché bài tiết sữa nên khi đúra trẻ sinh ra, cả hai hormon trên giảm đột ngột tạo điều kiện cho prolactin phát huy tác dụng bài tiết sữa.

Prolactin được tiết ra từ thùy trước tuyến yên trong sự đáp ứng với sự ăn uống, giao phối, điều trị với estrogen, trong sự rụng trứng và cho con bú.

Các yếu tố điều hòa hoạt động gen Prolactin: TRH (thyrosin releasing hormon), yếu tố tăng trưởng bì mặt (EGF - epidermal growth factor), AMP vòng (cAMP), glucocorticoid và estrogen.

Các yếu tố gây ché tiết Prolactin: tác dụng thông qua cơ ché tăng lượng ion Ca nội bào, tăng cAMP, từ đó gây tăng biểu hiện gen PRL: TRH, serotonin, peptide ruột vận mạch- VIP (vasoactive intestinal peptide), PHM (Peptide Histidine Methionine).

Các yếu tố ức chế tiết Prolactin: Dopamine tác dụng thông qua cơ chế giảm lượng cAMP, tác động trực tiếp vào thùy trước tuyến yên giảm biểu hiện gen PRL.

6.4 Sự tiết sữa

Prolactin do thùy trước tuyến yên tiết ra có chức năng chủ yếu là xúc tiến sự tiết sữa của tuyến sữa. Trong thời gian mang thai, nồng độ của Prolactin trong máu tăng lên song song với Progesterone và Estrogen nhưng nồng độ cao của Progesterone trong suốt thời gian mang thai đã ức chế chức năng tạo sữa của Prolactin. Trước khi sinh 3 - 4 ngày, thê vàng tiêu biến làm cho Progesterone giảm đột ngột, mặt khác Estrogen do nhau thai tiết ra vẫn duy trì ở mức cao đã ức chế vùng dưới đồi phân tiết yếu tố ức chế Prolactin (PIF). Như vậy, Prolactin một mặt được giải phóng khỏi sự ức chế của Progesterone, mặt khác được thùy trước tuyến yên tiết mạnh hơn, do đó xúc tiến tạo sữa nhanh chóng ở tuyến sữa.

6.4.1 Phản xạ tiết sữa (phản xạ Prolactin)

Khi trẻ mút vú sẽ kích thích bài tiết Prolactin đi vào máu, đến vú và làm cho vú sản xuất sữa. Phần lớn Prolactin ở trong máu khoảng 30 phút sau bú bú, chính vì thế nó giúp cho vú tạo sữa cho bú bú tiếp theo. Điều này cho thấy rằng nếu trẻ bú nhiều thì vú mẹ sẽ tạo nhiều sữa. Prolactin được sản xuất nhiều vào ban đêm, vì vậy cho con bú vào ban đêm là rất có ích để duy trì sự tọa sữa.

Ngoài ra nó còn có tác dụng an thần nên khi cho con bú vào ban đêm mẹ và bé đều ngủ tốt. Vì vậy chú ý tư thế cho bú khi nằm để tránh đè vào bé.

6.4.2 Bài xuất sữa

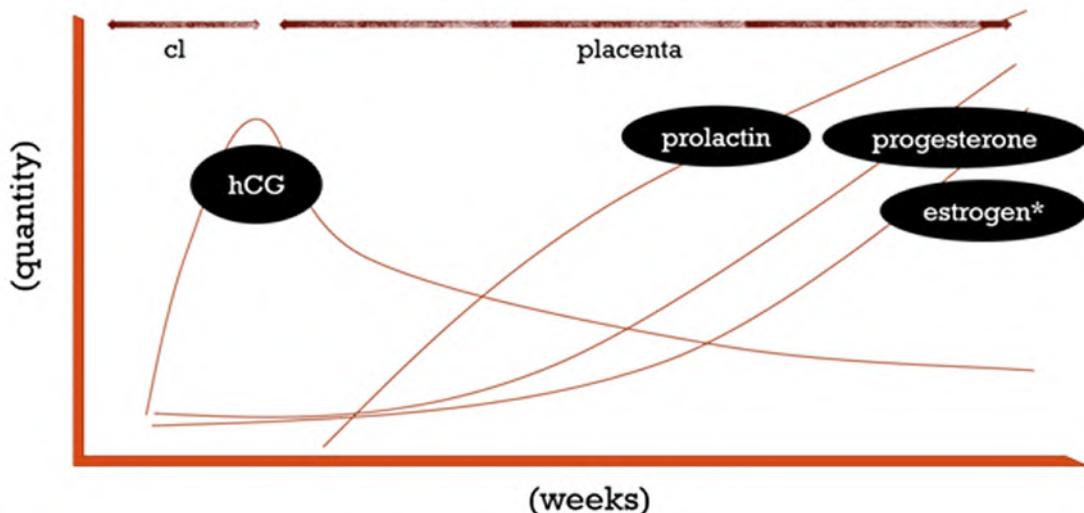
Khi trẻ mút vú sẽ kích thích bài tiết Oxytoxin. Oxytoxin đi vào máu, đến vú làm cho các tế bào xung quanh nang sữa co lại, đẩy sữa chảy ra ngoài. Nếu phản xạ Oxytoxin không làm việc tốt thì trẻ sẽ gặp khó khăn trong việc nhận sữa. Phản xạ Oxytoxin dễ dàng bị ảnh hưởng bởi ý nghĩ của bà mẹ. Khi bà mẹ có cảm giác tốt như hài lòng với con mình, gần gũi, yêu thương con, luôn tin tưởng vào việc nuôi con bằng sữa mẹ thì sẽ hỗ trợ tốt cho phản xạ Oxytoxin. Trong sữa mẹ có một yếu tố phụ thuộc được gọi là chất ức chế tạo sữa. Khi một lượng sữa lớn đọng trong vú, chất ức chế sẽ tiết ra làm cho vú ngừng tạo sữa. Vì vậy muốn vú tạo nhiều sữa thì phải tạo cho vú luôn rỗng bằng cách cho trẻ bú thường xuyên hoặc vắt sữa ra.

6.5 Nguồng Prolactin

Mức độ prolactin trong máu người khỏe mạnh bình thường: phụ nữ không mang thai và đàn ông khỏe mạnh bình thường là như sau:

Ở phụ nữ trưởng thành khỏe mạnh bình thường, không có thai, mức độ prolactin trong máu là 127 - 637 µU/mL, ở phụ nữ có thai là 200 - 4500 µU/mL và ở phụ nữ mãn kinh là 30 - 430 µU/mL; còn ở nam giới bình thường là 98 - 456 µU/mL. Mức độ prolactin máu thay đổi rõ rệt trong một ngày, tăng dần trong khi ngủ và đạt đỉnh cao nhất vào buổi sáng. Prolactin trong máu có thời gian bán hủy sinh học chỉ là khoảng 20 - 30 phút. Vì vậy, thời điểm lấy máu để xét nghiệm prolactin tốt nhất là khoảng 3 - 4 giờ sau khi thức dậy.

Mức độ prolactin trong máu cũng có thể tăng lên trong một số tình trạng sinh lý bình thường như: sau bữa ăn nhiều thịt, sau giao hợp, kích thích núm vú, sau tập thể dục hoặc khi bị căng thẳng (stress).



Hình 6.2 Prolactin và các hormone khác trong thai nghén.

Sự thay đổi của Prolactin trong thai kỳ: Nồng độ Prolactin trong máu tăng dần dưới ảnh hưởng của nội tiết thai kỳ gây nên hiện tượng tăng sinh tuyến sữa ở vú. Nồng độ Prolactin tăng gấp 10 lần bình thường lên đến 200 ng/mL ở giai đoạn chuẩn bị cho con bú.

6.6 Úng dụng trên lâm sàng:

6.6.1 Các phương pháp kích thích tuyến sữa hoạt động hiệu quả

- Xoa đáy tử cung đều đặn ngay sau khi sinh.

- Xoa bóp đầu vú nhẹ trước khi cho bú.
- Cho mẹ và bé nằm da kè da.
- Cho bú theo khung giờ.

6.6.2 Tránh thai bằng phương pháp cho bú vô kinh

Phương pháp dựa trên cơ sở trẻ bú mẹ tác động lên vùng dưới đồi, ảnh hưởng đến mức độ và nhịp điệu của sự tiết các hormon giải phóng, ức chế sự phóng noãn.

Việc tiết sữa và cho trẻ mút vú ảnh hưởng đến cách mà cơ thể người mẹ sản xuất các hormone, cụ thể là ức chế các hormone FSH và GnRH. Khi trẻ bú, cơ thể người mẹ sẽ được kích thích tiết ra một loại hormone là Prolactin và hormone này sẽ ức chế FSH và GnRH có vai trò trong việc kích thích sự trưởng thành và rụng trứng dẫn đến ức chế rụng trứng và không có kinh.

Điều kiện áp dụng cho những phụ nữ thỏa mãn 3 tiêu chí là cho con bú hoàn toàn, chưa có kinh nguyệt trở lại và con dưới 6 tháng tuổi.

Hiệu quả tránh thai lên đến 98%.

VII. HORMONE TRONG CHUYỀN DẠ

Cho tới nay người ta chưa biết rõ ràng và đầy đủ những nguyên nhân phát sinh những cơn co chuyển dạ. Người ta đã đưa ra nhiều giả thuyết để giải trình, có một số giả thuyết được chấp nhận.

7.1 Định nghĩa

Chuyển dạ là quá trình sinh lý làm xóa mờ cổ tử cung và đẩy đủ những nguyên nhân phát sinh những cơn co chuyển dạ. Người ta đã đưa ra nhiều giả thuyết để giải trình, có một số giả thuyết được chấp nhận.

7.2 Cơ chế phát khởi chuyển dạ

7.2.1 Prostaglandin

Prostaglandin đóng vai trò cơ bản trong khởi phát chuyển dạ.

Prostaglandin được hình thành từ acid arachidonic dưới tác động của 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. Prostaglandin có trong nước ối, màng rụng và cơ tử cung. Sự sản xuất Prostaglandin F2 và PGE2 tăng từ từ trong thời kỳ thai

nghén và đạt tỷ lệ cao sau khi bắt đầu chuyển dạ. Prostaglandin góp phần vào sự chín muồi cổ tử cung.

Các yếu tố: phá ối, nhiễm trùng ối, lóc ối có thể gây tăng tổng hợp đột ngột Prostaglandin vào cuối thai kỳ.

Trên lâm sàng, người ta sử dụng các biện pháp cơ học để kích thích tiết Prostaglandin nội sinh như bấm ối, lóc ối, Laminaria, sonde Foley. Bên cạnh đó, Prostaglandin ngoại sinh được đưa vào cơ thể bằng các loại thuốc thường được dùng hiện nay là Misoprostol (Cytotec) là một Prostaglandin E1 hoặc Diniprostone Prostaglandin E2 tổng hợp để khởi phát chuyển dạ, đường thường dùng để khởi phát chuyển dạ là đặt âm đạo hoặc ngâm áp má và liều lượng tùy thuộc vào tuổi thai.

7.2.2 Oxytocin

Bản chất hóa học:

Là peptid có 9 acid amin với trọng lượng phân tử 1025 Dalton.

Tác dụng:

Gây co thắt tế bào biểu mô cơ (myoepithelial cells) là những tế bào nằm thành hàng rào bao quanh nang tuyến sữa. Những tế bào này co lại sẽ ép vào các nang tuyến và đẩy sữa ra ống tuyến, khi đưa trẻ bú sẽ nhận được sữa. Tác dụng này được gọi là tác dụng bài xuất sữa, khác với tác dụng gây bài tiết sữa của prolactin.

Gây co cơ tử cung mạnh khi có thai, đặc biệt mạnh vào cuối thai kỳ, lúc chuyển dạ.

Điều hòa bài tiết:

Oxytocin được bài tiết khi có kích thích trực tiếp vào tuyến vú (động tác mút vú của đứa trẻ) hoặc kích thích tâm lý. Những kích thích tâm lý hoặc giao cảm có liên quan đến cảm xúc đều có ảnh hưởng đến vùng dưới đồi kích thích hoặc ức chế bài tiết oxytocin và ảnh hưởng đến sự bài xuất sữa ở các bà mẹ cho con bú.

Oxytocin được sản xuất ở vùng hạ đồi và được thuyên sau tuyến yên tiết từng đợt và nồng độ duy trì không đổi trong suốt thai kỳ.

Cơ chế màng rụng tổng hợp prostaglandin và tuyến yên giải phóng oxytoxin còn là vấn đề đang tranh luận.

Người ta quan sát thấy những đinh kê tiếp của nồng độ oxytoxin với tần suất tăng vừa phải trong chuyển dạ, đạt tối đa trong pha sổ thai. Receptor Oxytocin tăng ở lớp màng rụng trong các tuần cuối thai kỳ và tăng đột ngột ngay trước chuyển dạ.

Tuy nhiên oxytoxin dường như không có vai trò trong khởi phát chuyển dạ nhưng nồng độ lại tăng lên trong quá trình chuyển dạ.

Trên lâm sàng, người ta sử dụng Oxytocin với mục đích khởi phát chuyển dạ, tạo ra cơn gò đủ hiệu quả làm thay đổi cổ tử cung và sự xuống của thai đồng thời tránh phát sinh tình trạng bất ổn cho thai.

Pha loãng truyền TM là phương pháp nội khoa hiệu quả nhất của khởi phát chuyển dạ.

Thời gian bắt đầu có cơn gò: 3 - 5 phút sau khi truyền Oxytocin, thời gian bán hũy khoảng 5 phút.

Ngưng truyền Oxytocin khi:

- Cơn co tử cung >5 cơn gò/10 phút, hoặc 7cơn gò/15 phút .
- Tồn tại kiểu nhịp tim thai không đáp ứng.

Liều dùng Oxytocin phải theo nguyên tắc: bắt đầu từ liều thấp nhất, tăng dần nồng độ.

CÁC PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH TUỔI THAI

1. Dựa vào ngày đầu của chu kỳ kinh cuối (Last menstrual period: LMP)

Là một trong những phương pháp cổ điển nhất được sử dụng cho đến hiện nay.

Yêu cầu: Chu kỳ kinh nguyệt đều, sản phụ nhớ rõ chu kỳ kinh.

Chu kỳ kinh 22 - 35 ngày.

1.1 Phương pháp: sử dụng công thức Nagele

Tính ngày sinh dự kiến (Estimated date due: EDD)

- Ngày: +7
- Tháng: -3
- Năm: + Năm + 1 (Tháng 4 đến tháng 12).
+ Năm + 0 (Tháng 1, 2, 3).

Như vậy trong công thức trên EDD sẽ cách LMP đúng 280 ngày (40 tuần) .

Ưu điểm: phương pháp tính đơn giản.

Nhược điểm: không chính xác vì:

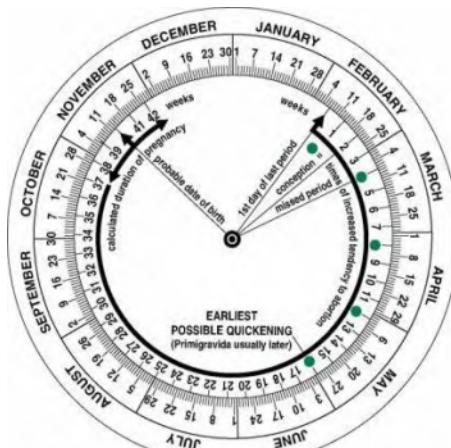
- Độ dài của các tháng trong năm không bằng nhau.
- Không tính được nếu là năm nhuận.

1.2 Phương pháp: dùng bảng xoay tuổi thai (Pregnancy wheel)

Cấu tạo: gồm 2 vòng tròn同心圆 đồng tâm chồng lên nhau, vòng tròn bên trong nhỏ hiển thị từ tuần 1 đến tuần 42 của thai kỳ, có 2 mũi tên chỉ LMP và EDD.

Vòng tròn bên ngoài ghi tất cả các ngày trong năm theo từng tháng.

Cách tính: dựa vào ngày đầu chu kỳ kinh cuối của sản phụ, xoay vòng tròn bên trong sao



cho mũi tên chỉ LMP trùng với LMP của sản phụ, tiếp theo ta nhìn vào mũi tên chỉ EDD để biết ngày sinh dự kiến. Dựa vào thời điểm khám xác định thai được bao nhiêu tuần.

Ưu điểm: dễ thực hiện, nhanh, chính xác hơn Nagele's rule (sai lệch khoảng 3 - 5 ngày).

Nhược điểm:

- + Không tính được cho năm nhuận.
- + Không dùng cho những trường hợp kinh nguyệt không đều, các phụ nữ không nhớ rõ ngày kinh.

2. Dựa vào belly fundal height (Fundal height)

Khuyến cáo: dùng để tính tuổi thai ước lượng đối với thai trên 20 tuần.

Căn cứ: mỗi tháng chiều cao tử cung tăng lên bằng chiều cao hai khoát ngón tay hay khoảng 4cm.

Cách 1: dùng thước dây

- Cho sản phụ nằm trên mặt phẳng, có thể kê gối dưới đầu và dưới hai đầu gối.
- Giải thích cho sản phụ điều sắp làm trước khi chạm tay vào bụng sản phụ.
- Xác định đáy tử cung cảm nhận như một trái bóng căng dưới da. Xác định điểm giữa bờ trên khớp mu rồi tiến hành lấy thước dây đo từ điểm đó đến đáy tử cung đã xác định từ trước.

Tuổi thai xác định được tính bằng công thức sau:

$$(CCTC/4)+1=\text{Tuổi thai (tháng)} \times 4 + \text{thêm 1 tuần cho mỗi 3 tháng} = \text{tuổi thai (tuần)}$$



Walk your fingers up the side of the belly.



Find the top of the uterus (it feels like a hard ball under the skin).



You can feel the top by curving your fingers into the belly.

Hình 2.1 Cách xác định đáy tử cung.

Cách 2: dùng khoát ngón tay



Hình 2.2 ước lượng tháng bằng cách đo theo khoát ngón tay.

Lấy rốn làm mốc, đo khoảng cách từ rốn đến đáy tử cung tương ứng bao nhiêu khoát ngón tay.

Hạn chế: không chính xác vì những lí do sau:

- Đa thai, đa ôi.
- U xơ tử cung.
- Mẹ mắc đái tháo đường.
- Tử cung tăng kích thước quá chậm.
- Chiều rộng khoát ngón tay khác nhau ở mỗi người.

3. Phương pháp tính tuổi thai theo thai máy

Trước đây khi chưa có siêu âm và các xét nghiệm nhanh thì phương pháp dựa vào lần đầu xuất hiện thai máy được sử dụng khá phổ biến để ước tính tuổi thai. Ở người sinh con so, thai máy thường xuất hiện từ 19 - 21 tuần, thời gian này sớm hơn ở người sinh con rạ, khoảng từ 17 - 19 tuần. Người ta cho rằng có sự khác biệt này là do người sinh con so khó nhận biết cử động thai hơn nên cảm nhận thai máy muộn hơn những người đã sinh con nhiều lần.

Từ lần cảm nhận thai máy đầu tiên, người ta có thể ước đoán tương đối thời gian sinh với công thức:

- Với người lần đầu mang thai: ngày thai máy đầu tiên + 22 tuần.

- Với người mang thai con rạ: ngày thai máy đầu tiên + 24 tuần.

Hiện nay phương pháp này chủ yếu dùng để đánh giá sự phát triển của thai hơn là dùng để tính tuổi thai nữa vì dấu hiệu này thường xuất hiện muộn và phụ thuộc nhiều vào cảm nhận chủ quan của thai phụ dẫn đến kết quả không chính xác.

4. Phương pháp tính tuổi thai theo ngày rụng trứng hoặc ngày quan hệ tình dục

Thông thường sau khi có hiện tượng phóng noãn, trứng sẽ tồn tại ở vòi trứng trong khoảng 24 giờ, nếu trong khoảng thời gian này trứng kết hợp với tinh trùng thì sẽ xảy ra hiện tượng thụ tinh. Nếu thai phụ biết chính xác được ngày rụng trứng hay ngày quan hệ tình dục dẫn đến thụ tinh thì đó được xem là ngày tuổi đầu tiên của thai, từ đó có thể biết được tuổi thai hiện tại cũng như dự đoán được ngày sinh.

Cách tính ngày sinh dự đoán:

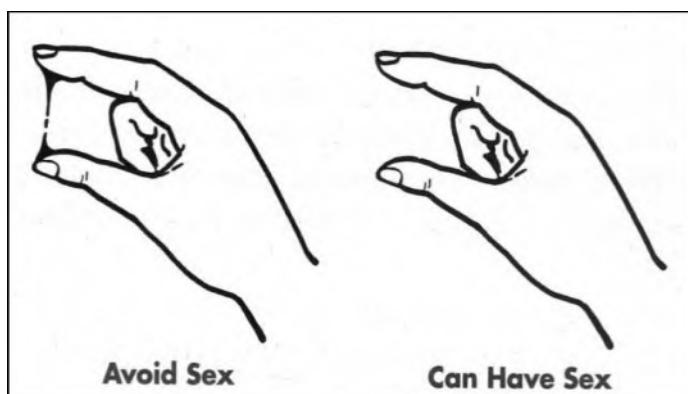
Ngày sinh dự đoán = ngày rụng trứng + 266 ngày (38 tuần)

Tuổi theo tính theo phương pháp này sẽ ít hơn tuổi thai được tính theo phương pháp LMP \pm 14 ngày và độ chính xác cao hơn.

Các phương pháp xác định ngày rụng trứng:

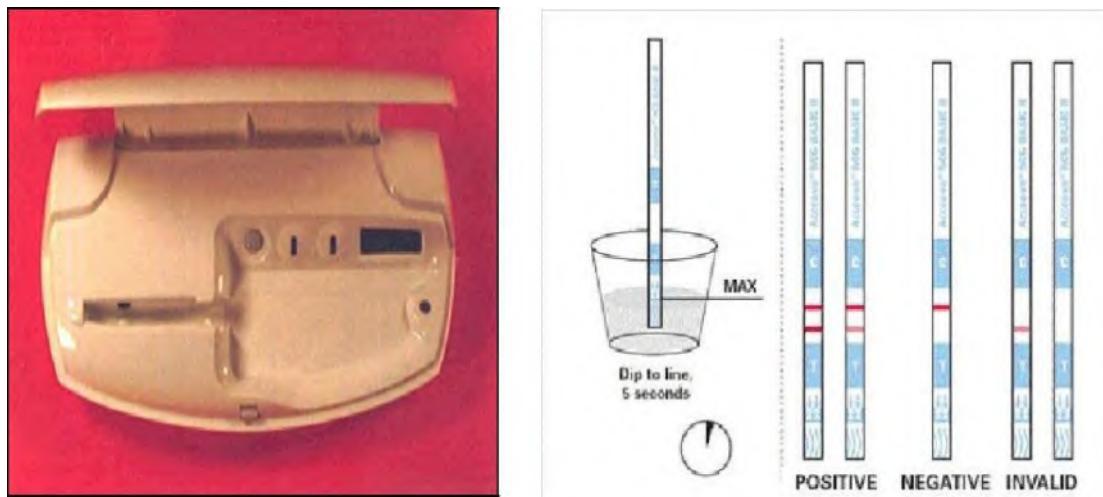
4.1 Chất tiết cổ tử cung

Phương pháp dựa trên việc khám âm đạo hằng ngày. Trước khi trứng rụng có sự tăng chê tiết chất nhầy tử cung. Ngày trứng rụng được đánh giá bởi sự kéo sợi của chất tiết cổ tử cung.



Hình 4.1 Đánh giá sự kéo sợi của chất tiết cổ tử cung.

4.2. Khảo sát chu kì kinh nguyệt nhờ vào máy xét nghiệm cá nhân và que thử nước tiểu: Đo nồng độ LH (Luteinizing Hormone) và estradiol glucuronide trong nước tiểu (que thử). Khoảng 36 giờ trước khi rụng trứng có một sự gia tăng tối đa hormone LH.



Hình 4.2 xét nghiệm nồng độ LH trong nước tiểu bằng máy xét nghiệm cá nhân và que thử nước tiểu.

4.3 Thụ tinh ống nghiệm

Đối với các trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm, ngày rụng trứng được tính bằng ngày chuyển phôi trừ đi 14 ngày.

5. Phương pháp tính tuổi thai dựa vào siêu âm

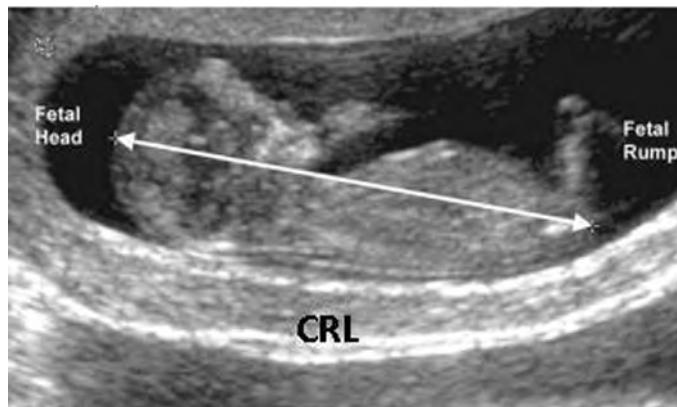
Hiện nay, với sự phát triển không ngừng của các thẻ hệ máy siêu âm, siêu âm đầu dò âm đạo có thể phát hiện thai từ tuần thứ 5, siêu âm qua đường bụng có thể phát hiện thai từ tuần thứ 6.

5.1. Phương pháp đo chiều dài đầu mông (CRL: Crown Rump Length)

Chiều dài đầu mông trong tam cá nguyệt đầu của thai kì có độ chính xác đến 95% với sai số $\pm 4,7$ ngày.

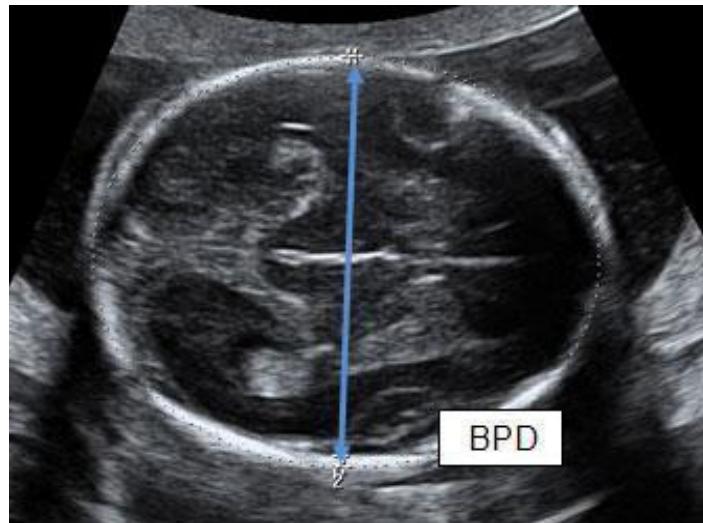
$$\text{Tuổi thai ước tính (tuần)} = \text{CRL (mm)} + 6.5$$

Từ tuần thứ 12 trở đi, thai nhi ngày càng uốn cong người lại nên người ta không đo chiều dài đầu chi nữa mà chỉ đo kích thước từng phần của thai nhi.



Hình 5.1 Đo chiều dài đầu mông (CRL) trên siêu âm.

5.2 Phương pháp đo đường kính lưỡng đỉnh thai (BPD: biparietal Diameter) bằng siêu âm để chẩn đoán tuổi thai.



Hình 5.2 Đo đường kính lưỡng đỉnh (BPD) trên siêu âm.

Đường kính lưỡng đỉnh của tuổi thai ở Việt Nam ở giai đoạn từ 14 tuần đến 20 tuần liên quan tuyến tính với tuổi thai theo hàm số:

$$y = 3,15x - 19,75$$

(y là đường kính lưỡng đỉnh, x là tuổi thai) $y + 1SD = 3,23x - 19,78$

$$y - 1SD = 3,038x - 19,22$$

Tốc độ phát triển của đường kính lưỡng đỉnh ở giai đoạn này rất nhanh 3,5 đến 4 mm/tuần.

Thai sau tuần lẽ thứ 31 tốc độ phát triển của đường kính lưỡng đỉnh giảm dần, mối liên quan giữa tuổi thai và đường kính lưỡng đỉnh theo dạng hàm số:

$$y = m/x + b$$

Cụ thể :

- *Thai từ tuần lẽ 31 đến 35:*

$$y = 129,6 - 1081,41/(x-10) \quad y + 1SD = 133,09 - 1109,8/(x-10) \quad y - 1SD = 125,24 - 1053,0/(x-10).$$

Tốc độ phát triển ở giai đoạn này từ 2-3 mm/tuần

- *Thai từ tuần lẽ 36 đến 42:*

$$y = 116,02 - 722,96/(x-10) \quad y + 1SD = 118,6 - 731,90/(x-10) \quad y - 1SD = 113,38 - 724/(x-10).$$

Tốc độ phát triển của đường kính lưỡng đỉnh ở giai đoạn này từ 1,8 đến 0,3 mm. Tốc độ phát triển của đường kính lưỡng đỉnh thai ở Việt Nam gần giống như tốc độ phát triển của thai ở châu Âu, nhưng về kích thước đường kính lưỡng đỉnh tương ứng với tuổi thai sai khác nhiều. Do vậy không thể lấy biểu đồ phát triển của đường kính lưỡng đỉnh của nước này đem áp dụng cho nước khác được. Hiện nay tất cả các trung tâm sản khoa của tất cả các nước đã phát triển đều có những biểu đồ riêng biệt sử dụng trong việc thăm dò sự phát triển của thai trong tử cung, trong đó có biểu đồ phát triển của đường kính lưỡng đỉnh.

5.3 Đánh giá sự trưởng thành bánh rau qua hiện tượng rau canxi hóa

Canxi hóa rau là hiện tượng sinh lý bình thường trong suốt quá trình thai nghén, ở giai đoạn 6 tháng đầu hiện tượng canxi hóa ít thể hiện (trên cả hình ảnh vi thể), đến 3 tháng cuối vòng canxi hóa càng rõ, đặc biệt sau tuần lẽ thứ 33. Canxi hóa đầu tiên út động giữa các vách giữa các múi rau và mặt đáy, sau đó phát triển vòng quanh các gai rau và phần trên màng dệm. Siêu âm có thể chẩn đoán được màng canxi hóa trong các múi rau, và đặc biệt là các vòng canxi đọng ở vách múi rau. Tuy nhiên khoảng 20% rau đủ tháng không canxi hóa.

Các công trình nghiên cứu về hiện tượng canxi hóa rau đều kết luận rằng khoảng thời gian thai 29 tuần mức độ canxi hóa tăng theo tuổi thai, 50% rau sau 33 tuần mức độ calxi hóa rõ rệt và tăng lên cho đến kỳ đủ tháng. Thai già tháng mức độ canxi hóa không tăng lên. Hiện tượng canxi hóa thường hay gấp ở con so và con rạ

lần 2. Hiện tượng này còn phụ thuộc vào nồng độ canxi ở trong máu của người mẹ.

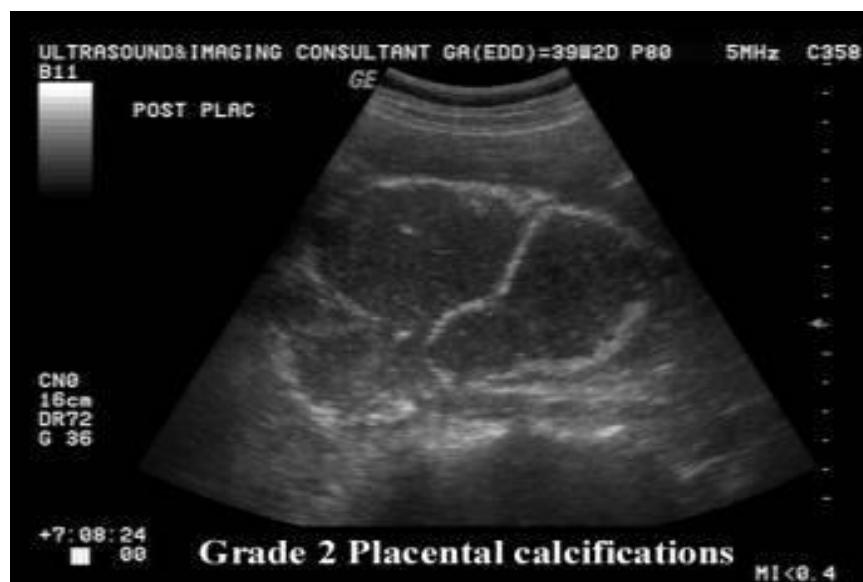
Hiện tượng Canxi hóa bánh rau được phân làm 3 độ như sau:

- Độ 1: khi hình ảnh canxi ít chưa tạo thành hình vòng cung.



Hình 5.3 Hiện tượng rau canxi hóa độ 1.

- Độ 2: hình ảnh canxi nhiều tạo thành nửa vòng cung của múi rau ở rải rác khắp rau.



Hình 5.4 Hiện tượng rau calxi hóa độ 2.

- Độ 3: khi hình ảnh canxi nhiều tạo hình vòng cung của mui rau khăp rau.



Hình 5.5 Hiện tượng rau calxi hóa độ 3.

Tuy nhiên, hiện tượng canxi hóa không có giá trị gì để tiên lượng thai bị bệnh lý bất thường, mà là một chỉ số để đánh giá độ trưởng thành của phổi và thai đủ tháng.

6. Phương pháp sinh hóa

Phương pháp sinh hóa thành phần nước ối, phương pháp phân tích thành phần nước tiểu, phương pháp phân tích thành phần máu chỉ góp phần chẩn đoán thời gian đủ tháng hoặc còn non tháng, chứ không phải là một phương pháp đáng tin cậy.

7. Phương pháp X quang

Phương pháp X quang để chẩn đoán tuổi thai cũng chỉ nêu lên thai đủ tháng khi xuất hiện điểm cốt hóa ở đầu trên và đầu dưới xương đùi. Sai lệch của phương pháp này là ± 2 tuần. Phương pháp này hiện nay không còn sử dụng.

8. Kết luận

Hiện nay, có nhiều cách tính tuổi thai. Tuy nhiên chưa có một phương pháp duy nhất nào tính chính xác được tuổi thai của thai nhi còn nằm trong bụng mẹ là bao nhiêu. Vấn đề quan trọng là cần phải biết độ chính xác cũng như những mặt hạn chế của từng phương pháp và biết cách kết hợp các phương pháp lại với nhau để có kết quả gần đúng như mong muốn. Điều này, đòi hỏi sự hiểu biết, kinh nghiệm cũng như kỹ năng của từng bác sĩ.

DINH DƯỠNG TRONG THỜI KỲ MANG THAI

I. ĐẶC ĐIỂM VÀ MỨC TĂNG CÂN TRONG QUÁ TRÌNH MANG THAI

1.1 Trong 3 tháng đầu

3 tháng đầu là giai đoạn hình thành phôi và biệt hóa các tổ chức, cơ quan trong cơ thể, đồng thời đây cũng là thời điểm xuất hiện các triệu chứng khiến thai phụ khó chịu như buồn nôn và nôn, chán ăn, mệt mỏi, dễ bị kích thích... Do vậy một chế độ dinh dưỡng hợp lý là rất cần thiết để thai nhi phát triển hoàn chỉnh và đảm bảo sức khỏe cho quá trình mang thai. Mục tiêu tăng cân trong giai đoạn này là từ 1-2 kg.

1.2 Trong 3 tháng giữa

Bước sang tháng thứ 4, các triệu chứng như ăn uống không ngon miệng, buồn nôn, nôn... sẽ dần biến mất, thời gian này, người phụ nữ mang thai cần chú ý nhiều hơn đến chế độ ăn uống để nạp đủ dưỡng chất cho cơ thể, giúp thai kỳ khỏe mạnh. Trong giai đoạn thứ 2 của thai kỳ, thai nhi bắt đầu phát triển xương, các đặc điểm trên khuôn mặt, chân tay và đặc biệt não cũng phát triển ở thời kỳ cao điểm. Vì vậy, bổ sung dinh dưỡng 3 tháng giữa là vô cùng quan trọng.

Mức tăng cân phụ thuộc vào chế độ ăn uống, lao động, nghỉ ngơi và tình trạng dinh dưỡng của thai phụ trước khi có thai. Trung bình mức tăng cân trong ba tháng giữa là 5 - 6 kg.

1.3 Trong 3 tháng cuối

3 tháng cuối của thai kì là thời điểm thai nhi phát triển nhanh nhất, cần nhiều năng lượng dinh dưỡng nhất. Trong giai đoạn này, người mẹ có thể tăng tới 10 kg tuy nhiên nên giữ cơ thể tăng cân khoảng 7 – 8 kg là hợp lý nhất. Chúng ta cần cung cấp đầy đủ dinh dưỡng cho người mẹ để không những đảm bảo sức khỏe cho thai nhi mà còn giúp thai phụ có đủ sức khỏe để chuẩn bị cho giai đoạn chuyển dạ, hậu sản và cho con bú.

1.4 Khuyến cáo của IOM về tăng cân trong quá trình mang thai:

Dựa vào việc đo lường chỉ số khối của cơ thể (BMI) của người phụ nữ trước khi mang thai, Viện Y học Hoa Kỳ đưa ra khuyến cáo về chỉ số tăng cân trong quá trình mang thai như sau:

Bảng 1.1 Khuyến cáo tăng cân dựa vào BMI trước sinh

BMI (kg/m ²)	Mức tăng cân (kg)	Tốc độ tăng cân trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (kg/tuần)
<18.5	12 – 18	0.5 - 0.6
18.5 - 24.9	11 - 15	0.3 - 0.5
25.0 – 29.9	6 - 11	0.2 - 0.3
>30.0	4 - 9	0.2 - 0.3

II. NHU CẦU DINH DƯỠNG TRONG TÙNG GIAI ĐOẠN CỦA THAI KỲ:

Người phụ nữ khi mang thai nên bổ sung đầy đủ dinh dưỡng trong các nhóm:

- Protein
- Glucid
- Chất béo
- Các loại vitamin
- Acid folic, sắt, calci..

Bảng 2.1 Nhu cầu dinh dưỡng trong từng giai đoạn của thai kì.

Loại	Nguồn cung cấp	3 tháng đầu	3 tháng giữa	3 tháng cuối
Protein	Chất đạm có nhiều trong: thịt, cá, trứng, sữa, các loại đậu đỗ...	Bổ sung thêm 10-18 g protein mỗi ngày. Lượng đạm cần thiết tương đương 50 – 100 gr thịt cá, 100 - 180 gr đậu hũ hoặc 1 – 2 ly sữa mỗi ngày.	Tiếp tục duy trì cung cấp đầy đủ protein cho thai phu, nhu cầu khoảng 60 g/ngày.	Nhu cầu chất đạm cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai 3 cuối là 70 gram/ngày.

Các acid béo	Các acid béo thuộc nhóm Omega-3 có trong các củ quả, cá và 1 số dầu thực vật, ví dụ: dầu đậu nành	Góp phần tăng trưởng hệ thần kinh và thị giác ở thai nhi, giúp phòng nguy cơ sinh non cũng như trẻ nhẹ cân khi sinh. Các acid béo đồng phân dạng trans có trong các sản phẩm nướng, dầu mỡ có thể làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch ở người trưởng thành và nhẹ cân ở trẻ sơ sinh cũng như vòng đầu của trẻ, vì vậy nên tránh dùng những thực phẩm này.
Acid folic (Vitamin B9)	<p><i>Giúp giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh cho trẻ</i>, dị tật nứt đốt sống trong bào thai</p> <p>Có trong các loại rau màu xanh thẫm như rau muống, cải xanh, súp lơ xanh, cải bó xôi, ngũ cốc hoặc một số loại hạt như vừng, lạc...</p> <p>Ngoài ra còn có trong thịt gia cầm và nội tạng động vật như gan, tim...</p>	Về nguyên tắc những phụ nữ có khả năng mang thai nên tiêu thụ 400 mg acid folic/ngày từ những bữa ăn thường hay thức ăn bổ sung. Những bà mẹ có tiền sử thai nghén bị ảnh hưởng bởi những dị tật ống thần kinh cần bổ sung 4 mg acid folic trong 1 tháng trước khi có thai và tiếp tục trong suốt 3 tháng đầu của quá trình mang thai
Vitamin. Khoáng và chất xơ	Tăng cường cung cấp các thực phẩm giàu vitamin, khoáng chất, yếu tố vi lượng và chất xơ như rau xanh, hoa quả tươi, ngũ cốc, khoai mì...để cơ thể hấp thu canxi, sắt một cách tốt hơn, dễ dàng hơn, đồng thời cần uống đủ 2,5 lít nước mỗi ngày, tránh việc bị táo bón và tăng cường sức đề kháng cho cả người mẹ và thai nhi.	

Sắt	<i>Sắt có trong: thịt, gan, tim, cật, rau xanh...giúp tăng thể tích máu phòng ngừa thiếu máu.</i> Bên cạnh đó, sắt còn giúp cho cơ thể mẹ chống lại nguy cơ nhiễm khuẩn và biến các tiền tố Betacaroten thành Vitamin A. Để cơ thể dễ dàng hấp thụ sắt, nên uống thêm vitamin C	<i>Bổ sung ít nhất 15gr sắt mỗi ngày.</i>	Theo khuyến cáo của Viện Y học Hoa Kỳ tất cả phụ nữ khi mang thai cần bổ sung 30 mg sắt hàng ngày trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén. Nếu phát hiện thiếu máu thiếu sắt cần bổ sung 60 - 120 mg sắt hàng ngày
Vitamin D và Calci	<i>Calci giúp hình thành hệ xương và răng cho thai nhi.</i> Về phía mẹ, Calci giúp hoạt động hệ thần kinh và đông máu bình thường, tránh hiện tượng băng huyết sau sinh. Calci có nhiều trong sữa, trứng, tôm, cua, cá, rau xanh, đậu đỗ... <i>Vitamin D: giúp hấp thu canxi tối ưu.</i> Vitamin D có trong trứng, sữa và ánh nắng mặt trời.	Lượng Calci cần cho phụ nữ mang thai trong lứa tuổi 19 - 50 là 1000 mg/ngày, và 1300 mg/ngày cho nhóm phụ nữ có thai dưới 18 tuổi. Theo các chuyên gia, người phụ nữ mang thai cần uống 300 – 500 ml sữa mỗi ngày. Thai phụ cần bổ sung vitamin D bằng cách phơi nắng khoảng 15 phút mỗi ngày (trong khoảng thời gian từ 5 đến 6h sáng). Khi phơi nắng nên để ánh nắng chiếu trực tiếp vào cơ thể, không đeo găng tay, đi tất, phoi nắng sau cửa kính... để cơ thể hấp thu vitamin D một cách tốt nhất	

III. KẾT LUẬN :

Khi mang thai, người mẹ nếu không hấp thu đầy đủ chất dinh dưỡng sẽ làm giảm sức đề kháng, tăng nguy cơ mắc các bệnh truyền nhiễm, ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi, trẻ giảm sự phát triển trí tuệ và các bộ phận khác. Do vậy dinh dưỡng là một vấn đề rất quan trọng để đảm bảo một thai kỳ thành công. Vì thế người phụ nữ khi mang thai và trong độ tuổi sinh đẻ cần có kiến thức và kỹ năng cần thiết để có một chế độ ăn hợp lý, đảm bảo cung cấp đầy đủ dinh dưỡng cho mình cho và cho thai nhi.

SÂY THAI

I. ĐỊNH NGHĨA

Gọi là sảy thai khi thai bị tống xuất ra khỏi buồng tử cung, chấm dứt thai kì trước tuổi thai có thể sống được một cách độc lập bên ngoài tử cung (ngay cả khi có sự can thiệp của Y tế). Theo tổ chức y tế thế giới WHO và theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh Sản Phụ khoa” của bộ Y tế năm 2015 thì chẩn đoán sảy thai khi thai bị tống xuất ra khỏi buồng tử cung từ trước 22 tuần hay cân nặng của thai dưới 500 gram.

Được gọi là sảy thai sớm khi thai bị sảy trước tuần thứ 12, gọi là sảy thai muộn khi bị sảy trong khoảng 13 đến 22 tuần vô kinh. Trong đó 80% trường hợp sảy thai xảy ra trước 12 tuần vô kinh, thời gian vô kinh càng kéo dài thì tỉ lệ sảy thai càng giảm đi.

II. PHÂN LOẠI

Sảy thai có thể gồm:

- Sảy thai tự nhiên: sảy thai đột ngột xảy ra ở người có thai bình thường.
- Sảy thai liên tiếp: khi bị sảy thai tự nhiên từ 3 lần liên tiếp trở lên.
- Nạo phá thai: dùng thuốc hoặc phẫu thuật để kết thúc thai nghén.

III. CÁC HÌNH THÁI LÂM SÀNG

- Dọa sảy thai
- Sảy thai khó tránh
- Đang sảy thai
- Sảy thai sót rau
- Sảy thai lưu
- Sảy thai băng huyết
- Sảy thai nhiễm khuẩn

IV. NGUYÊN NHÂN

Khoảng một nửa trường hợp sảy thai có thể biết rõ nguyên nhân.

Sinh lý bệnh học sảy thai cho thấy có sự xuất huyết dưới màng rụng, dẫn đến hoại tử mô lân cận, túi thai bị bong tách, gây co cơ tử cung và tống xuất khỏi buồng tử cung. Chẩn đoán nguyên nhân gây sảy thai là vấn đề quan trọng nhưng thường khó khăn.

4.1 Các nguyên nhân chung

4.1.1 Nguyên nhân toàn thân: mẹ bị các bệnh lí như:

+ Đái tháo đường: gia tăng tỉ lệ thai dị dạng, nhiễm trùng ở mẹ dễ xảy ra hơn, và thường nặng hơn.

+ Bệnh tim, bệnh thận.

+ Bệnh lí tuyến giáp (cường giáp, suy giáp).

+ Giang mai: xoắn khuẩn giang mai chỉ có thể từ máu mẹ qua nhau để truyền bệnh cho thai nhi từ tuần lễ thứ 18 trở đi khi gai nhau chỉ được bao bọc bởi một lớp tế bào mỏng. Khi đó xoắn khuẩn vào thẳng máu con, gây những sang thương nội tạng. Bệnh giang mai thường gây sinh non hơn là sảy thai.

+ Mẹ bị suy nhược cơ thể, thiếu sinh tố (nhất là vitamine E): vitamine E là yếu tố giúp bánh rau bám chắc vào buồng tử cung hơn.

4.1.2 Viêm nhiễm nội mạc tử cung.

4.1.3 Nguyên nhân miễn dịch

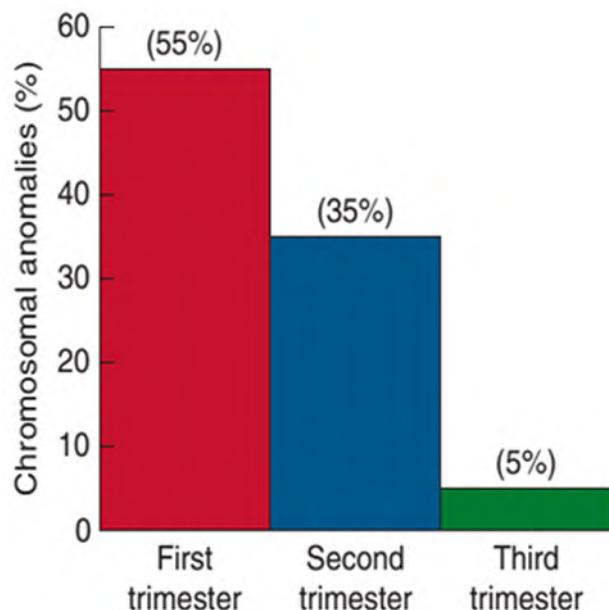
Miễn dịch đích thể (kháng thể kháng phospholipid, kháng thể kháng tinh trùng, kháng thể kháng tế bào nuôi); miễn dịch tế bào (phản ứng loại bỏ thai của cơ thể mẹ để chống lại kháng nguyên thông qua lympho T).

Có nhiều cơ chế có thể giải thích cho mối liên quan giữa sự hiện diện kháng thể antiphospholipid và sảy thai. Người ta thấy rằng các kháng thể này hoạt hóa tiểu cầu, tế bào biểu mô, bạch cầu mono và từ đó làm trung gian cho quá trình đông máu dẫn đến hình thành huyết khối động/tĩnh mạch. Chúng cũng tác động lên quá trình xâm nhập của nguyên bào nuôi, dẫn đến sai lệch trong hoạt động bánh nhau và làm tăng nguy cơ sảy thai. Antiphospholipid cũng hoạt hóa hệ thống các chất trung gian hóa học và tạo ra đáp ứng tiền viêm thông qua cơ chế này.

4.1.4 Rối loạn nhiễm sắc thể: bất thường hay gặp nhất là tam bội nhiễm sắc thể.

Về lâm sàng một số điểm sau có thể nghĩ tới sảy thai do rối loạn nhiễm sắc thể: mẹ nhiều tuổi, chu kì kinh nguyệt không đều và chu kì dài, sảy thai sớm vào tuần lễ thứ 3 đến tuần thứ 10.

Chẩn đoán xác định dựa vào nuôi cấy bào thai sảy sau đó nghiên cứu nhiễm sắc đờ



Hình 4.1 Tương quan rối loạn nhiễm sắc thể và sảy thai trong thai kì.

4.1.5 Các yếu tố khác:

+ Môi trường: tiếp xúc thường xuyên với các độc tố như chì, thủy ngân, ethylene oxit, Carbon monoxide.

+ Nghiện rượu, ma túy, thuốc lá và caffeine.

Hút thuốc hơn $\frac{1}{2}$ gói một ngày làm tăng nguy cơ sảy thai. Khói thuốc lá chứa hàng trăm các hợp chất độc hại. Nicotine làm giảm lưu thông qua nhau thai và làm giảm tuần hoàn nhau thai. Carbon monoxide làm suy yếu cả hai nguồn cung cấp oxy của thai nhi và mẹ, và chì được coi là một chất độc thần kinh.

Bà mẹ tiếp xúc với rượu nhiều đã được báo cáo là có liên quan với tăng nguy cơ sảy thai. Dùng 2 ly thức uống có cồn hàng ngày làm tăng gấp đôi nguy cơ sảy thai so với những phụ nữ không sử dụng thức uống có cồn. Đối với caffeine, chỉ khi nào dùng trên 300 mg/ngày mới có nguy cơ sảy thai.

+ Một số loại thuốc sử dụng trong thai kì: một số loại thuốc có thể gây dị ứng thai nhi. Các chất gây dị ứng chỉ có hậu quả tác dụng trong giai đoạn sắp xếp tổ chức, nghĩa là trong 8 tuần lễ đầu của thời kì phôi. Đặc biệt cơ quan sinh dục ngoài và hệ thần kinh có thể tiếp tục phân hóa đến nhiều tuần lễ sau sinh vì vậy dùng một số loại thuốc có thể gây nguy hiểm cho 2 cơ quan này trong suốt thai kì. Vì vậy, phụ nữ có thai nên tránh dùng thuốc nếu không có chỉ định của bác sĩ.

+ Phẫu thuật, thủ thuật chọc dò ối qua thành bụng để sinh thiết gai nhau... Đây cũng được coi là sang chấn thực thể đối với sản phụ.

4.2 Nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp

Gọi là sảy thai liên tiếp khi sảy thai tự nhiên liên tiếp từ 3 lần trở lên.

4.2.1 Bất thường đường sinh dục (6-12%)

+ Làm tổ bất thường.

+ Dính buồng tử cung.

+ U xơ tử cung: u xơ tử cung có thể gây sảy thai liên tiếp do lớp nội mạc không phát triển đầy đủ, do buồng tử cung bị chèn ép, không phát triển to lên được. Sảy thai trên tử cung có u xơ cơ thường gây xuất huyết nhiều vì dễ gây sót rau và tử cung không co hồi tốt được.

+ Dị dạng tử cung bẩm sinh: tử cung đồi, tử cung hai sừng, tử cung có vách ngăn.

+ Hở eo tử cung: bệnh thường gây sảy thai đột ngột vào 3 tháng giữa của thai kì, trên lâm sàng xảy ra rất đột ngột, không có dấu hiệu báo trước, cổ tử cung mở nhưng sản phụ không thấy đau, chuyển dạ xảy ra rất nhanh sau vài cơn co mạnh và vỡ ối. Các lần sảy sau có khuynh hướng xảy ra sớm hơn với trọng lượng thai nhỏ hơn.

4.2.2 Nguyên nhân nội tiết (25-50%)

+ Thiếu hụt progesterone: progesterone là một nội tiết tố sinh dục nữ do được hoàng thể chế tiết, làm chuyển dạng chế tiết nội mạc tử cung tạo điều kiện cho phôi làm tổ. Nhiều tác giả đồng ý rằng trong một số trường hợp sảy thai là do sự chế tiết progesterone không đầy đủ. Thuật ngữ suy hoàng thể, tức thiếu hụt progesterone trong pha hoàng thể do giảm chế tiết từ hoàng thể được xem là một trong những nguyên nhân sảy thai. Việc chẩn đoán nhờ vào nồng độ progesterone giữa pha hoàng

thể thấp hay sinh thiết nội mạc định ngày là bằng chứng của suy yếu pha hoàng thể, thể hiện với tỷ lệ 17.3% các trường hợp sẩy thai liên tiếp.

+ Cường androgen, bệnh tuyến giáp: tác động của nhược giáp trên lâm sàng lên sẩy thai sớm chưa được nghiên cứu đầy đủ. Tuy nhiên, các kháng thể kháng giáp liên quan đến tần suất sẩy thai tăng lên. Những phụ nữ có kháng thể kháng giáp tăng nguy cơ vô sinh, sẩy thai, sinh non, trầm cảm sau sinh kể cả khi trước đó không biểu hiện rối loạn chức năng tuyến giáp rõ ràng. Thiếu Iod có thể liên quan đến sẩy thai.

+ Tăng prolactin máu: nồng độ prolactin cao có thể gây tiết sữa, ức chế giải phóng hormone hướng sinh dục tuyến yên (FSH, LH) và hormone hướng sinh dục từ vùng dưới đồi (GnRH), dẫn đến giảm chức năng buồng trứng, giảm nồng độ estrogen, rối loạn kinh nguyệt và không phóng noãn. Các quan sát lâm sàng ghi nhận nồng độ prolactin cao bất thường một cách có ý nghĩa ở những phụ nữ STLT, gợi ý đây có thể là nguyên nhân gây sẩy thai khi không tìm thấy các nguyên nhân nào khác. Cơ chế có thể giải thích là nồng độ prolactin tăng cao ảnh hưởng đến chức năng buồng trứng, dẫn đến suy pha hoàng thể gây sẩy thai.

4.2.3 Bất thường nhiễm sắc thể:

Xấp xỉ 95% trường hợp bất thường nhiễm sắc thể do khiếm khuyết trong quá trình sinh giao tử ở mẹ và 5% trường hợp là khiếm khuyết từ bố. Ở các trường hợp sẩy thai liên tiếp, tần suất bất thường nhiễm sắc thể phôi chiếm 40 - 46%. Nghiên cứu về di truyền tế bào và gen từ bệnh phẩm của các trường hợp sẩy thai trong quý đầu tiên cho thấy có đến 61% trường hợp có bất thường nhiễm sắc thể, trong đó, 90% bất thường về số lượng, 10% bất thường về cấu trúc.

4.2.4 Nhiễm trùng: vi trùng, ký sinh trùng, mycoplasma.

4.2.5 Nguyên nhân khác: miễn dịch, hệ thống, nhiễm độc, bất đồng yếu tố Rh giữa mẹ và thai.

4.3 Nguyên nhân gây sẩy thai tự nhiên

Nhiễm khuẩn cấp: thường gặp là do cúm, toxoplasma, mycoplasma, sốt cao $>39^{\circ}\text{C}$ trong các nhiễm trùng cấp.

Sang chấn: có thể là chấn thương thực thể hoặc những cảm xúc tự nhiên do sợ hãi, xúc động quá.

Nhiễm độc.

Trứng làm tổ bất thường: làm tổ ở góc hoặc eo dễ bị sảy; đa thai, đa ói; chửa trứng toàn phần hoặc bán phần.

Bảng 4.1 Các nguyên nhân gây sảy thai tự nhiên

Nguyên nhân di truyền học	
Trisomy, thê đa bội/thê dị bội, hiện tượng chuyển đoạn	
Nguyên nhân do môi trường	
Tử cung	Dị tật tử cung bẩm sinh
	U cơ trơn tử cung
	Dính buồng tử cung
Cô tử cung	Hở eo tử cung
Nội tiết	Thiếu hụt progesterone (suy pha hoàng thể)
	Bệnh lý tuyến giáp (không được kiểm soát)
	Đái tháo đường (không được kiểm soát)
	Tăng tiết LH
Miễn dịch	Bệnh lý tự miễn: hội chứng kháng phospholipid, lupus đở hệ thống
	Miễn dịch cùng loài
Nhiễm trùng	Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Herpes simplex, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus agalactiae
Độc chất	Rượu, caffeine, thuốc lá, các khí gây mê, phóng xạ liều cao
	Thuốc (methotrexate, misoprostol, tretinoin)
LH = luteinizing hormone	

V. CHẨN ĐOÁN

Bệnh nhân có các triệu chứng chẩn đoán thai nghén trước đó.

Bệnh nhân có máu âm đạo thường là máu đỏ tươi, lẫn dịch nhầy nếu bệnh nhân ít đi lại có thể có máu đỏ sẫm. Các triệu chứng lâm sàng cụ thể phụ thuộc vào hình thái sẩy thai:

5.1 Dọa sẩy thai

Phôi thai còn sống, chưa bị bong ra khỏi niêm mạc tử cung.

Cơ năng:

- Ra máu âm đạo là triệu chứng chủ yếu. Ra máu đỏ hoặc máu đen, không có máu cục, lượng ít, có thể kéo dài nhiều ngày, máu thường lẫn với dịch nhầy.



- Sản phụ có cảm giác tức, nặng bụng dưới hoặc đau lưng.

Hình 5.1 Dọa sẩy thai.

Thực thể:

- Khám ngoài ít có giá trị.
- Đặt mỏ vịt luôn cần thiết để phát hiện chảy máu từ buồng tử cung và loại trừ nguyên nhân chảy máu từ các tổn thương ở cổ tử cung, âm đạo.
- Khám âm đạo: cổ tử cung dài, đóng kín, thân tử cung mềm, to tương ứng với tuổi thai.
- Siêu âm: rất cần thiết để đánh giá nguyên nhân chảy máu.
- Có hiện tượng bóc tách một phần nhỏ của bánh rau hay màng rau, bờ túi ói đều và rõ, có âm vang của phôi, có tim thai hoặc không.



Hình 5.2 Hình ảnh siêu âm dọa sẩy thai.

5.2 Sẩy thai khó tránh

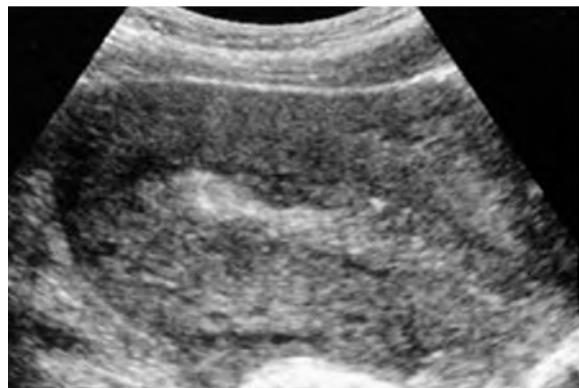
- Ra máu: máu ra nhiều, đỏ tươi, có thể không ra máu nhiều nhưng lại kéo dài dây dưa trên 10 ngày.
- Đau bụng: đau vùng hạ vị, đau từng cơn ngày càng tăng.
- Khám âm đạo: cổ tử cung có hiện tượng xóa, có thể hé mở lọt ngón tay, đoạn dưới phình to do bọc thai tụt xuống phía cổ tử cung làm cho cổ tử cung có hình con quay.

5.3 Đang sẩy thai

- Ra máu âm đạo nhiều, tươi, có máu cục.
- Đau quặn từng cơn vùng hạ vị do tử cung co thắt mạnh để tống thai ra.
- Khám thấy đoạn dưới tử cung phình to do bọc thai đã bong khỏi thành tử cung. Cổ tử cung mở, đôi khi có thể thấy khói nhau thai đang nằm lấp ló ở cổ tử cung.

5.4 Sẩy thai sót rau

Thường bệnh nhân đã có triệu chứng dọa sẩy trước đó, rồi có một lúc đau bụng nhiều hơn, ra máu nhiều hơn. Bệnh nhân có thể ghi nhận có một mảnh mô được tống xuất ra khỏi âm đạo. Tuy nhiên, ra máu âm đạo vẫn tiếp diễn và vẫn đau bụng âm ỉ. Khám thấy cổ tử cung còn hé mở hay đã đóng kín. Thành tử cung còn to hơn bình thường. Bệnh nhân có thể có biểu hiện nhiễm trùng. Siêu âm có thể cho thấy hình ảnh sót rau trong buồng tử cung.



Hình 5.3 Sẩy thai sót rau.

5.5 Sẩy thai lưu

Cơ năng:

- Ra máu âm đạo ít, đen sậm.
- Đau bụng ít.

Khám âm đạo:

- Tử cung nhỏ hơn tuổi thai.
- Đôi khi không có triệu chứng lâm sàng gì đặc biệt, chỉ phát hiện thai ngừng tiến triển trên siêu âm.

Siêu âm:

- Có hình ảnh trứng trống, không có phôi thai bên trong, hay hình ảnh túi phôi xẹp, bờ méo mó không đều. Nếu có phôi bên trong túi thai thì cũng không có hoạt động tim phôi.



Hình 5.4 Sẩy thai lưu

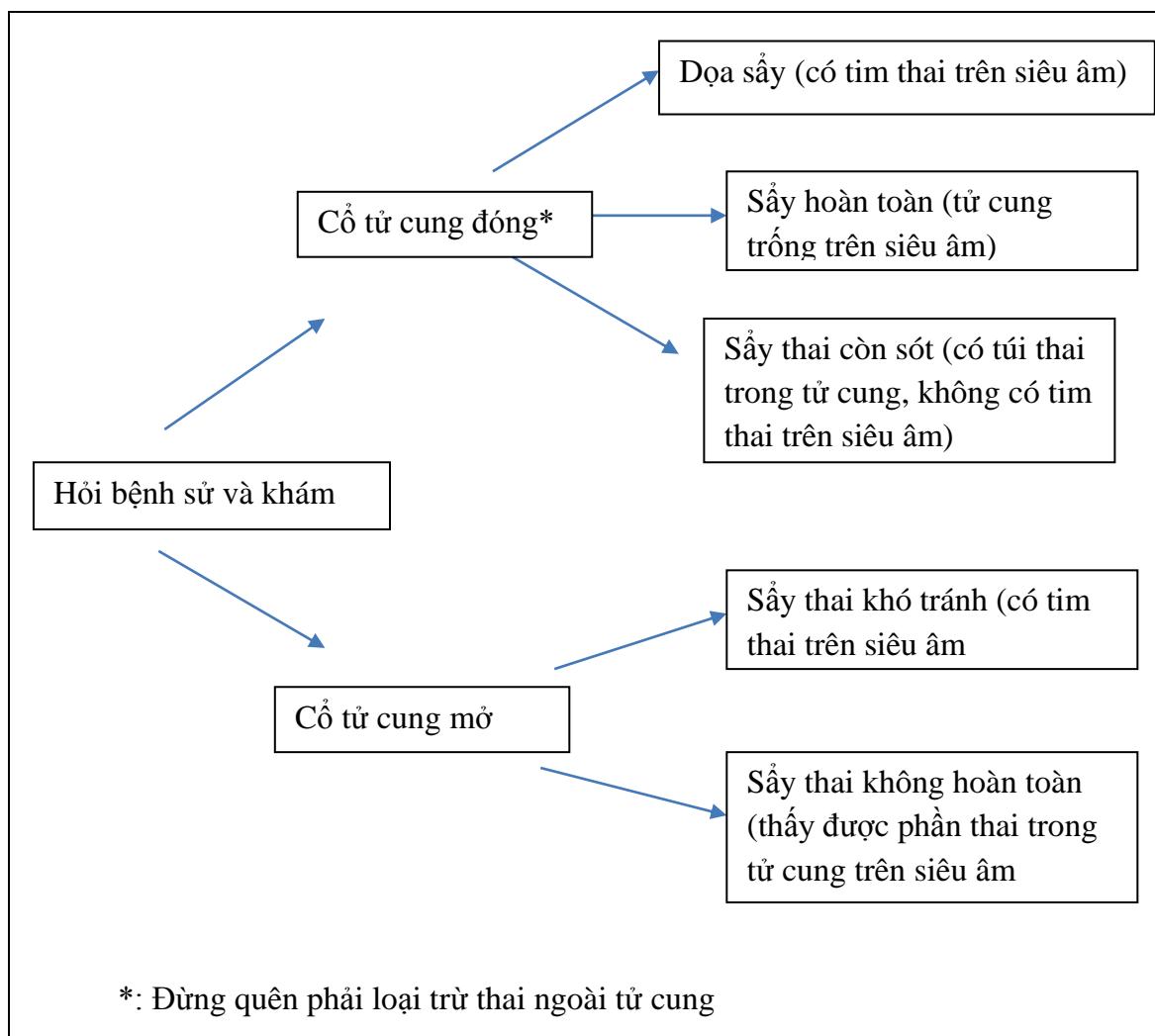
5.6 Sẩy thai băng huyết

Ra máu âm đạo nhiều, máu tươi. Bệnh nhân có thể biểu hiện tình trạng choáng mất máu. Khám âm đạo thấy nhiều máu tươi lẫn máu cục. Thường có phần thai thập thò ở cổ tử cung hoặc trong âm đạo. Trường hợp bệnh nhân vào viện muộn, thai đã sẩy thì không còn các triệu chứng này mà chỉ nổi bật các triệu chứng chảy máu.

5.7 Sẩy thai nhiễm khuẩn

Sản phụ ra máu âm đạo kéo dài kèm theo hội chứng nhiễm trùng: sốt, mạch nhanh, vẻ mặt nhiễm trùng, bạch cầu tăng, CRP tăng. Khám âm đạo thấy cổ tử cung hé mở, máu âm đạo sẫm màu, hôi. Tử cung mềm, ấn đau.

Bảng 5.1 Lưu đồ chẩn đoán.



VI. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

6.1 Thể giả sẩy của thai ngoài tử cung

Khám thực có thấy khối cạnh tử cung, ấn vào đau. Cùng đồ Douglas phồng và đau.

Kết quả giải phẫu bệnh lí không thấy hình ảnh gai nhau trong khối thai sẩy mà có hình ảnh màng rụng.

6.2 Chửa trứng

Thường có rong huyết kéo dài gây thiếu máu, nôn nhiều.

Khám tử cung thường lớn hơn tuổi thai, không sờ được phần thai, không nghe thấy tim thai.

Siêu âm không thấy hình ảnh túi thai, thay vào đó là hình ảnh tuyết rơi.

Định lượng β hCG trong máu trên 100.000 mUI/ml.

6.3 Viêm phần phụ

Hội chứng nhiễm khuẩn cấp.

Thường đau cả 2 bên hố chậu.

Siêu âm chẩn đoán.

6.4 Viêm ruột thừa

Hội chứng nhiễm trùng.

Rối loạn tiêu hóa.

Điểm đau khu trú hố chậu phải.

Siêu âm chẩn đoán.

6.5 Rong kinh rong huyết

CKKN không đều.

Tử cung bình thường hoặc to hơn bình thường, chắc (u xơ tử cung).

Siêu âm không thấy thai trong buồng tử cung.

Nạo niêm mạc tử cung xét nghiệm giải phẫu bệnh lí.

VII. ĐIỀU TRỊ

7.1 Xử trí dọa sẩy thai:

Nguyên tắc:

- Nghỉ ngơi tuyệt đối, ăn nhẹ, chống táo bón.
- Bổ sung vitamin nhất là vitamin E, có thể dung acid folic 300 mg/ngày, vitamin B6.

- Thuốc giảm co.

- Điều trị nội tiết:

+ *Progerteron tự nhiên hay tổng hợp.* có thể sử dụng đơn độc progesterone hay phối hợp với estrogen do tăng hiệu quả dinh dưỡng đối với tử cung.

+ hCG có thể được chỉ định trong trường hợp kháng thể yếu, kém.

+ Không nên điều trị nội tiết quá 14 tuần, một số trường hợp điều trị đến 20 tuần.

- Kháng sinh nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn.

- Tránh giao hợp cho đến 2 tuần sau khi ngưng ra máu.

Phác đồ bệnh viện Từ Dũ:

- Nằm nghỉ, ăn nhẹ dễ tiêu chống táo bón.

- Tư vấn cho bệnh nhân và gia đình những tiến triển có thể xảy ra. Tránh lao động nặng, nên tránh giao hợp ít nhất 2 tuần sau khi hết ra máu âm đạo. (*cũng như không sờ nắn ngực hay các tác động gây con co tử cung trong 2 tuần này*).

- Thuốc giảm co: spasmaverin 40mg uống 2 viên x 2 lần/ngày.

- Nội tiết.

+ Progesteron tự nhiên (Utrogestan, Progeffik, Vageston) liều 200 – 400 mg uống hoặc đặt âm đạo (*bác sĩ lâm sàng khuyến khích sử dụng đường đặt âm đạo vì đường dùng thuốc gây khó khăn cho quá trình giao hợp do đó làm giảm khả năng giao hợp giúp tăng khả năng điều trị thành công*).

+ Duphaston 10mg 1 viên x 2 lần/ngày uống.

+ *Không dùng các progesterone tổng hợp* vì có khả năng gây dị tật thai nhi.

+ Vitamin E 400UI 1 viên/ngày.

7.2 Xử trí sẩy thai

7.2.1 Sẩy thai khó tránh, đang sẩy hoặc sẩy thai sót nhau:

Nguyên tắc là phải nạo buồng tử cung.

Cần dựa vào tình trạng bệnh nhân, tuổi thai, sự xóa mờ cổ tử cung để xử trí thích hợp.

Phác đồ bệnh viện Tù Dũ:

- Kháng sinh dự phòng.
- Nạo hút thai gởi GPB.
- Thuốc go tử cung.

7.2.2 Sẩy thai băng huyết:

- Tuyền xã: chuyên tuyền, nếu có choáng cần truyền NaCl trong khi chuyên tuyền hoặc chờ tuyền trên xuống xử trí.

- Tuyền huyết:
- Hồi sức tích cực: truyền dịch, truyền máu.
- Nếu tình trạng bệnh nhân cho phép: nong cổ tử cung, gấp bọc thai ra, hút hay nạo buồng tử cung.
- Sau nạo tiêm bắp 10 đơn vị oxytocin, có thể dùng thêm misoprotol đường trực tràng.

Sẩy thai tự nhiên nếu tuổi thai >12 tuần đều phải nạo buồng tử cung kiểm tra để phòng sót nhau.

Phác đồ Bệnh Viện Tù Dũ:

- Kháng sinh.
- Nạo buồng tử cung để lấy phần nhau sót. Gửi GPB.
- Thuốc go tử cung.
- Máu ra nhiều phải hồi sức chuyên dịch chuyên máu nhiều lần.

7.2.3 Sảy thai nhiễm khuẩn:

- Tuyến xã: kháng sinh, tư vấn, chuyển tuyến.

- Tuyến huyện trở lên:

+Kháng sinh liều cao, phối hợp và oxytocin.

+Nạo buồng tử cung sau ít nhất 12-24h. khi nạo phải cẩn thận vì dễ bị thủng tử cung và nhiễm khuẩn lan tỏa.

+Trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể chỉ định cắt tử cung (cần tư vấn trước và sau phẫu thuật).

7.3 Xử trí sẩy thai liên tiếp

Xác định nguyên nhân phải dựa vào các xét nghiệm: định lượng hormone, xét nghiệm giang mai, yếu tố Rh, nhiễm sắc đồ, chụp buồng tử cung..

- Mổ bóc nhâm xơ, mổ cắt vách ngăn tử cung

- Khâu vòng cổ tử cung trong trường hợp hở eo tử cung.

- Điều trị các nguyên nhân toàn thân: giang mai, đái tháo đường, viêm thận.

- Điều trị các nguyên nhân rối loạn nội tiết.

Bảng 7.1 Xử trí những loại sẩy thai khác nhau

Loại	Định nghĩa	Xử trí
Sẩy thai trọn	Tống tất cả phần thai và mô nhau thai ra khỏi tử cung khi tuổi thai < 20 tuần.	Không cần can thiệp gì thêm, đôi khi cần làm siêu âm để xác nhận buồng tử cung trống.
Sẩy thai không trọn	Khi khám thấy cổ tử cung đóng. Một phần thai và mô nhau thai đi ra ngoài khỏi tử cung, nhưng không hết tất cả, khi thai < 20 tuần. Khi khám thấy cổ tử cung mở.	Bù dịch bằng đường tĩnh mạch, xác định nhóm máu và làm phản ứng chéo, tiến hành nạo hút ngay.
Dọa sẩy thai	Xuất huyết tử cung khi tuổi thai < 20 tuần, không có xóa mở cổ tử cung.	Làm siêu âm để xem thai còn sống không; cho bệnh nhân hạn chế vận động và nằm nghỉ đến khi ngưng xuất huyết.
Sẩy thai khó tránh	Xuất huyết tử cung khi tuổi thai < 20 tuần, kèm mở cổ tử cung, nhưng chưa tống xuất phần thai hoặc mô nhau thai qua lỗ cổ tử cung.	Điều trị bảo tồn hoặc chấm dứt thai kỳ (nội khoa hoặc ngoại khoa).
Sẩy thai còn sót	Thai tử vong trước 20 tuần tuổi, không tống xuất bất kỳ phần thai nào hoặc mồ của mẹ ra ngoài ít nhất 8 tuần sau đó.	Nạo hút hoặc chấm dứt thai kỳ bằng nội khoa.
Sẩy thai nhiễm trùng	Bất kỳ loại sẩy thai nào ở trên, đi kèm với nhiễm trùng tử cung.	Kháng sinh đường tĩnh mạch, sau đó tiến hành nạo hút

VIII. TIÊN LUỢNG VÀ DỰ PHÒNG

8.1 Đối với phụ nữ mang thai

Nên có kế hoạch khám thai- quản lý thai nghén - chăm sóc thai nghén tốt. Khi mang thai người phu nữ nên chú ý đến một số vấn đề về cuộc sống, dinh dưỡng, thói quen hàng ngày. Thay đổi phong cách sống khoa học sẽ giúp cả mẹ và thai nhi khỏe mạnh hơn, giảm thiểu đi nguy cơ sẩy thai.

- Tập thể dục đều đặn với cường độ hợp lý.
- Duy trì một chế độ ăn uống lành mạnh.
- Kiểm soát stress.
- Bổ sung axit folic hàng ngày.
- Vệ sinh cá nhân và vệ sinh giao hợp tốt.
- Tránh hút thuốc lá, uống rượu, sử dụng chất kích thích...
- Giữ cho bản thân luôn trong điều kiện an toàn, tránh va đập, chấn thương...
- Chú ý: trường hợp có thai mà đau bụng lâm râm hoặc ra huyết dù là chút ít cũng cần đến khám tại các cơ sở y tế ngay.

8.2 Đối với trường hợp đã bị hay mới bị sẩy thai

Nên chú ý đến một số vấn đề:

- Nếu tiếp tục mang thai cần chuẩn bị thể chất và tâm lí tốt.
- Với trường hợp sẩy thai 2 lần liên tiếp, có thể tiến hành tìm nguyên nhân hoặc không.

SÂY THAI LIÊN TIẾP

I. KHÁI NIỆM

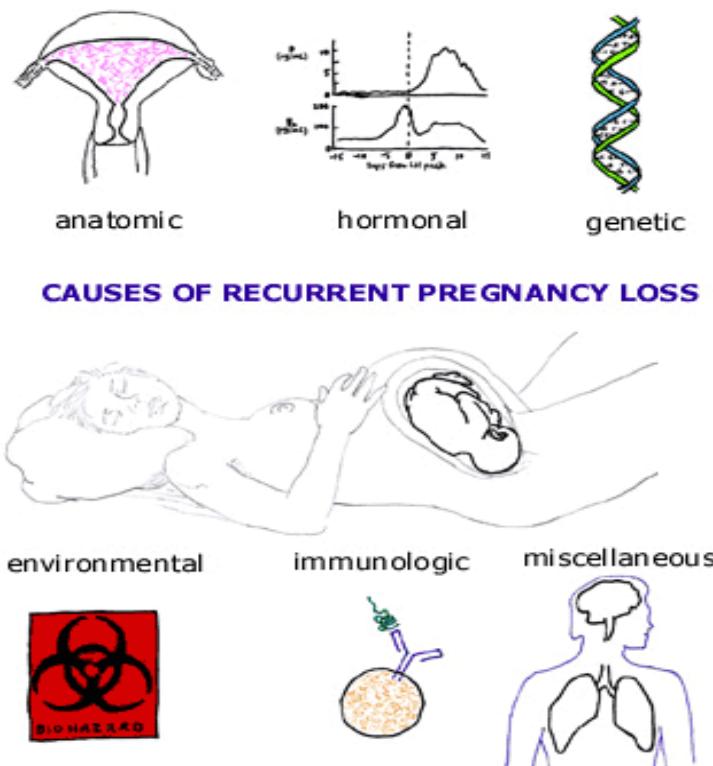
Sảy thai liên tiếp là hiện tượng có từ 3 lần sảy thai liên tục trở lên (có một số ý kiến cho là 2 lần), thai nhi bị tống xuất khỏi buồng tử cung trước 22 tuần, hay cân nặng của thai chưa tới 500 g.

Sảy thai liên tiếp được chia ra làm 2 nhóm:

- Nguyên phát: chưa lần nào sinh em bé sống trước đó.
- Thứ phát: đã từng sinh tối thiểu thành công một em bé.

II. NGUYÊN NHÂN

75% sảy thai liên tiếp xảy ra trong 3 tháng đầu, 25% con lại diễn ra vào 3 tháng tiếp theo.

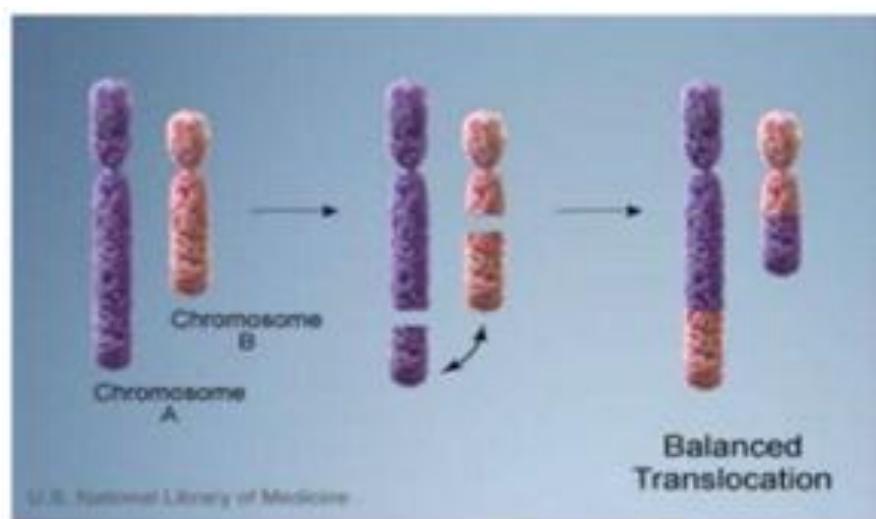
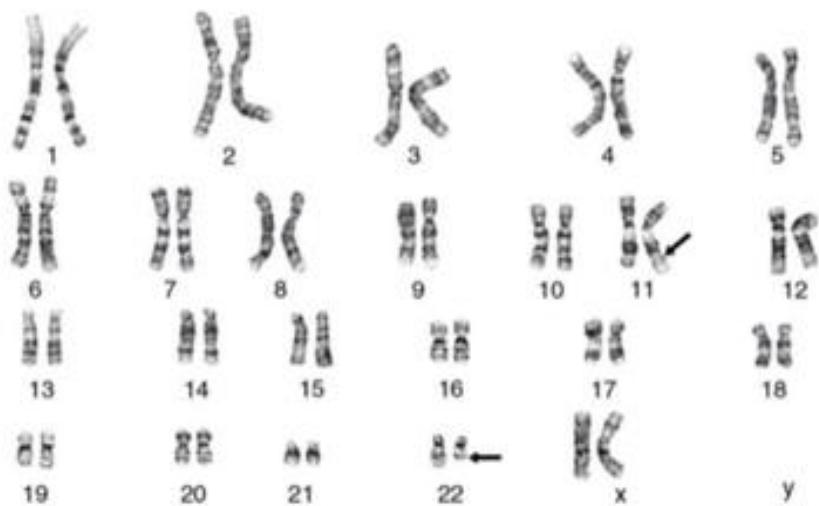


Hình 2.1 Các nguyên nhân sảy thai liên tiếp.

2.1 Nguyên nhân sảy thai liên tiếp trong 3 tháng đầu

2.1.1 Bất thường nhiễm sắc thể

Những bất thường nhiễm sắc thể của thai là nguyên nhân thường gặp nhất, 60% có bất thường nhiễm sắc thể là nguyên nhân dẫn đến sảy thai dưới 3 tháng tuổi.



Hình 2.2 Bất thường NST.

Những rối loạn thường gặp ở các nhiễm sắc thể thường số 6, 12, 13, 16, 17, 18, 21 hoặc ở cặp nhiễm sắc thể giới tính, hoặc đơn bội thể, tam bội thể, hình khâm. Tam bội thể thường là bất thường nhiễm sắc thể hay gấp nhất (50 - 60%), tiếp theo

là đơn bội thê 45XO (7 - 15%), tam bội (15%), tứ bội (10%) và các bất thường cấu trúc (5%).

2.1.2 Rối loạn miễn dịch

Khoảng 20% phụ nữ sẩy thai liên tiếp sẽ được chẩn đoán nguyên nhân miễn dịch mà phổ biến nhất là hội chứng antiphospholipid (APS). Phụ nữ mắc hội chứng Antiphospholipid sẽ có xét nghiệm dương tính với anticardiolipin (aCL), yếu tố kháng đông lupus hoặc kháng thể anti-beta-microglobulin và có tiền sử tắc mạch hoặc các biến chứng thai kỳ (thai chậm tăng trưởng nặng trong tử cung, tiền sản giật nặng, thai chết trong tử cung hay sẩy thai liên tiếp).

Có nhiều cơ chế có thể giải thích cho mối liên quan giữa sự hiện diện kháng thể antiphospholipid và sẩy thai. Người ta thấy rằng các kháng thể này hoạt hóa tiểu cầu, tế bào biểu mô, bạch cầu mono và từ đó làm trung gian cho quá trình đông máu dẫn đến hình thành huyết khối động/tĩnh mạch. Chúng cũng tác động lên quá trình xâm nhập của nguyên bào nuôi, dẫn đến sai lệch trong hoạt động bánh nhau và làm tăng nguy cơ sẩy thai. Antiphospholipid cũng hoạt hóa hệ thống các chất trung gian hóa học và tạo ra đáp ứng tiền viêm thông qua cơ chế này.

Bảng 2.1 Phân loại và danh pháp của kháng thể kháng phospholipid

- Kháng thể (KT) kháng cardiolipin (aCL), một phospholipid tích điện âm, được phát hiện bằng thử nghiệm ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA).
- KT kháng β2GPI, (anti-β2GPI) được phát hiện bằng ELISA khi không có mặt PL.
- LA được phát hiện bằng xét nghiệm thời gian đông máu. LA bao gồm một nhóm không đồng nhất các kháng thể kháng protein gắn PL, chủ yếu là β2GPI và prothrombin. Kháng thể LA gây kéo dài trong thực nghiệm những thời gian đông máu sau đây: activated partial thromboplastin time (aPTT), kaolin clotting time (KCT), dilute Russel viper venom test (dRVVT).
- Kháng thể kháng phức hợp phospholipids/cholesterol được phát hiện bằng xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai dương tính giả (BFP-STS và VDRL).

Bảng 2.2 Các đặc trưng lâm sàng của hội chứng kháng phospholipid

Triệu chứng	%
<i>Triệu chứng sản khoa (liên quan số lần mang thai)</i>	
Tiền sản giật	0
Sản giật	4
<i>Triệu chứng ở thai (liên quan số lần mang thai)</i>	
Mất thai sớm (<10 tuần)	55
Mất thai muộn (≥ 10 tuần)	17
Sinh non trong số những thai còn sống	11
<i>Triệu chứng huyết học</i>	
Giảm tiểu cầu	30
Thiểu máu tán huyết tự miễn	10

2.1.3 Bệnh nội tiết

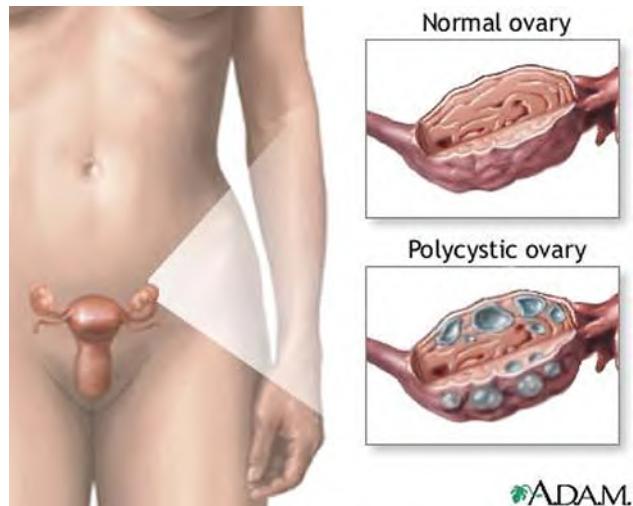
Do hoàng thể yếu, không sản xuất đủ progesterone nuôi dưỡng thai. Do mẹ bị bệnh tiểu đường, bệnh huyết áp... chiếm 25% trường hợp sảy thai trong 3 tháng đầu.

Thiểu progesterone

Progesterone là một nội tiết tố sinh dục nữ do được hoàng thể chế tiết, làm chuyển dạng chế tiết nội mạc tử cung tạo điều kiện cho phôi làm tổ. Nhiều tác giả đồng ý rằng trong một số trường hợp sảy thai là do sự chế tiết progesterone không đầy đủ. Thuật ngữ suy hoàng thể, tức thiếu hụt progesterone trong pha hoàng thể do giảm chế tiết từ hoàng thể được xem là một trong những nguyên nhân sảy thai. Việc chẩn đoán nhờ vào nồng độ progesterone giữa pha hoàng thể thấp hay sinh thiết nội mạc định ngày là bằng chứng của suy yếu pha hoàng thể, thể hiện với tỷ lệ 17.3% các trường hợp STLT.

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS)

Những phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) thường tăng nguy cơ sẩy thai. Các bất thường liên quan đến HCBTĐN và béo phì như nồng độ LH cao trong pha nang noãn, androgens, ức chế chất hoạt hóa plasminogen, leptin hay estradiol vào ngày cho hCG trong chu kỳ IVF, có thể ảnh hưởng đến diễn biến thai kỳ do tác động đến chất lượng noãn hay nội mạc tử cung.



Hình 2.3 PCOS.

Nhược giáp

Tác động của nhược giáp trên lâm sàng lên sẩy thai sớm chưa được nghiên cứu đầy đủ. Tuy nhiên, các kháng thể kháng giáp liên quan đến tần suất sẩy thai tăng lên. Những phụ nữ có kháng thể kháng giáp tăng nguy cơ vô sinh, sẩy thai, sinh non, trầm cảm sau sinh kể cả khi trước đó không biểu hiện rối loạn chức năng tuyến giáp rõ ràng. Thiếu Iod có thể liên quan đến sẩy thai.

Bệnh tiểu đường

Tỷ lệ sẩy thai sớm và bất thường bẩm sinh tăng lên ở những phụ nữ bị tiểu đường phụ thuộc insulin. Nguy cơ này liên quan đến mức độ rối loạn chuyển hóa trong quý đầu thai kỳ. Việc kiểm soát kém đường máu sẽ làm tăng tỷ lệ sẩy thai.

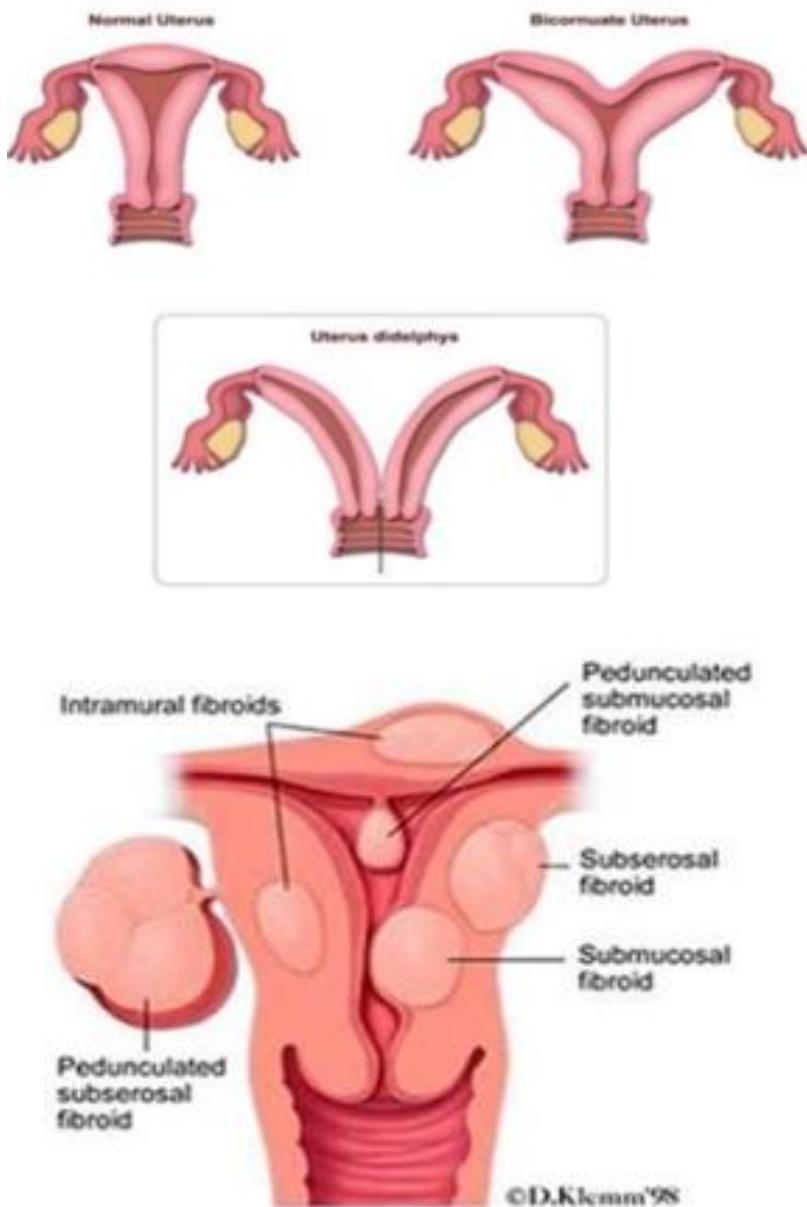
Tăng prolactin máu

Nồng độ prolactin cao có thể gây tiết sữa, ức chế giải phóng hormone hướng sinh dục tuyến yên (FSH, LH) và hormone hướng sinh dục từ vùng dưới đồi (GnRH), dẫn đến giảm chức năng buồng trứng, giảm nồng độ estrogen, rối loạn kinh nguyệt và không phóng noãn. Các quan sát lâm sàng ghi nhận nồng độ prolactin cao bất thường một cách có ý nghĩa ở những phụ nữ STLT, gợi ý đây có thể là nguyên nhân gây sẩy thai khi không tìm thấy các nguyên nhân nào khác. Cơ chế có thể giải thích là nồng độ prolactin tăng cao ảnh hưởng đến chức năng buồng trứng, dẫn đến suy pha hoàng thể gây sẩy thai.

2.1.4 Tử cung bất thường

Chia làm hai nhóm:

- Bẩm sinh: do những loại dị dạng tử cung như tử cung một sừng, tử cung hai sừng, tử cung có vách ngăn... Tỷ lệ thai sống 5 – 28%.
- Mắc phải: do u xơ tử cung (41%)...



Hình 2.4 Tử cung bất thường.

2.2 Nguyên nhân sảy thai liên tiếp trong 3 tháng giữa

2.2.1 Thiếu nồng cốt tử cung

Nếu cốt tử cung của thai phụ ngắn hơn 3 cm, thai phụ có thể bị thiếu nồng cốt tử cung, điều này khiến cho mẹ khó giữ thai và gây ra nguy cơ sảy thai hoặc sinh non cao. Hiện tượng thiếu nồng cốt tử cung cũng được xác định khi cốt tử cung ngắn lại mà không có sự tác động của các cơn co thắt chuyển dạ. Thường thai phụ sẽ được chỉ định khâu cốt tử cung trong trường hợp thiếu nồng cốt tử cung để giữ thai. Nhưng tỉ lệ này thấp chỉ 1% các thai phụ.

2.2.2 Nhiễm khuẩn âm đạo

Khi mang thai sẽ phải đối mặt với nguy cơ viêm nhiễm vùng kín do sự thay đổi các hormone trong cơ thể. Nếu không giữ cẩn thận, tình trạng viêm nhiễm có thể chuyển thành nhiễm khuẩn âm đạo. Trong kì mang thai, vi khuẩn tăng lên nhanh chóng, nhất là nếu chị em bị vi khuẩn BV (Bacterial Vaginosis) có thể ảnh hưởng đến kì sinh nở. Các vi khuẩn từ âm đạo có thể xâm nhập vào nước ối và nhau thai, có thể làm cho em bé ra sớm hơn. Viêm âm đạo do vi khuẩn sẽ gây hại cho thai nếu không được chẩn đoán và không được điều trị. Phát hiện sớm viêm nhiễm có thể làm giảm nguy cơ sảy thai.

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa viêm âm đạo do vi khuẩn (BV) và sảy thai cho thấy, nhiễm trùng thường xảy ra vào tam cá nguyệt thứ hai (từ 13 đến tuần thứ 19) của thai kì, ba tháng đầu của thai kỳ thường như không bị ảnh hưởng.

2.2.3 Tử cung bất thường

Hội chứng Asherman

Dính buồng tử cung (còn gọi là hội chứng Asherman) do nội mạc tử cung bị phá hủy rộng sau nạo phá thai. Số lượng nội mạc còn lại không đủ để nuôi dưỡng dẫn đến sảy thai.



Hình 2.5 Hội chứng Asherman.

Hở eo tử cung

Thường do tổn thương rách cổ tử cung sau sinh, do nong nạo, khoét chót cổ tử cung hoặc cắt cụt cổ tử cung. Bệnh thường gây sảy thai đột ngột vào 3 tháng giữa của thai kì, trên lâm sàng thường xảy ra đột ngột, không có dấu hiệu báo trước, cổ tử cung mở nhưng sản phụ không thấy đau, chuyển dạ xảy ra sớm sau vài cơn go mạnh và vỡ ối. Các lần sảy sau có xu hướng xảy ra sớm hơn với trọng lượng thai nhỏ hơn. Ngoài thai kì, hở eo tử cung được chẩn đoán chắc chắn khi đút lọt nén Hegar số 8 qua cổ tử cung một cách dễ dàng mà người phụ nữ không có cảm giác đau.

2.2.4. Rối loạn đông máu

Là hiện tượng rối loạn đông cầm máu do thiếu một protein trong máu giúp kiểm soát chảy máu hoặc protein này có nhưng không hoạt động bình thường làm cho máu chậm đông, hoặc khó cầm máu. Trường hợp sảy thai sau 10 tuần thường do bệnh rối loạn đông máu thuộc hội chứng kháng phospholipid gây nên.

2.2.5 Nguyên nhân khác

Bất đồng nhóm máu mẹ và con

Bất đồng nhóm máu Rh giữa mẹ và con sẽ dẫn đến tình trạng miễn dịch chống lại yếu tố Rh trong máu con và gây sảy thai liên tiếp.

Môi trường

Lối sống (thuốc lá, rượu bia, lạm dụng thuốc, độc tố môi trường...) Nicotine truyền qua nhau thai và gây trở ngại cho nguồn cung cấp máu đến thai nhi và sự phát triển của thai nhi. Những người hút thuốc (kể cả hút thuốc thụ động) có tỷ lệ sảy thai cao gấp hai lần so với người không tiếp xúc với thuốc lá và khói thuốc; uống nhiều hơn hai phần đồ uống chứa cồn mỗi ngày cũng có liên quan đến sảy thai; bên cạnh đó, sử dụng các loại thuốc kích thích trong giai đoạn chuẩn bị hoặc đang mang thai là điều hoàn toàn đại dột.

Những phụ nữ làm việc trong một số môi trường nguy cơ như làm nông (tiếp xúc với hóa chất trừ sâu, phân bón...), phòng máy, phòng nha và các bệnh viện cũng có tỉ lệ sảy thai không rõ nguyên nhân cao hơn bình thường.

Ngoài ra, nhiều loại thuốc dùng trong điều trị da liễu cũng là nguyên do.

2.2.6 Không rõ nguyên nhân (chiếm khoảng 50 – 60%)

III. CHẨN ĐOÁN

3.1 Lâm sàng

Cũng như sảy thai tự nhiên, sảy thai liên tiếp có các triệu chứng lâm sàng tương tự.

Phần lớn người đến khám khi đang có thai với tiền sử sảy thai, hay có tiền sử sảy thai liên tiếp. Ở ngoài thời kì mang thai, khám lâm sàng có thể phát hiện một số nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp như: u xơ tử cung, hở eo tử cung, tử cung nhí tính, tử cung dị dạng, mẹ có bệnh lí toàn thân.

3.2 Cận lâm sàng

3.2.1 Nhiễm sắc đột (Phân tích Karotype của bố và mẹ)

Có thể phát hiện được bất thường số lượng hay cấu trúc của một hay cả 2 vợ chồng bị sảy thai liên tiếp, vì bất thường Karotype sẽ tăng độ rủi ro bất thường của thai nhi gây sảy thai.



Hình 3.1 Bất thường NST.

3.2.2 Kháng thể kháng phospholipid

Bệnh nhân sảy thai liên tiếp được làm test để xác định sự hiện diện của Hội chứng kháng Phospholipid, dự báo khoảng 15%. Yêu cầu xét nghiệm xác định bệnh Kháng thể kháng Phospholipid:

- aPL (anti PhosphoLipid antibody): IgM, IgG.
- aCL (anti CardioLipin antibody): IgM, IgG.

→ Dương tính: IgM, IgG cao hơn trung bình, kéo dài > 6 tuần.

- LA: Lupus Anticoagulant antibody.

→ Dương tính: khi nồng độ cao hơn trung bình, kéo dài > 6 tuần.

→ Nhạy cảm với các trường hợp có tiền sử huyết khối.

- Xác định lupus chống 2-GpI (Anti beta 2 Glycoprotein I).

→ Giá trị tiên đoán dương tính cao (87,5%).

- Kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng DNA...

→ Không thông dụng.

→ Áp dụng trong các APS thứ phát.

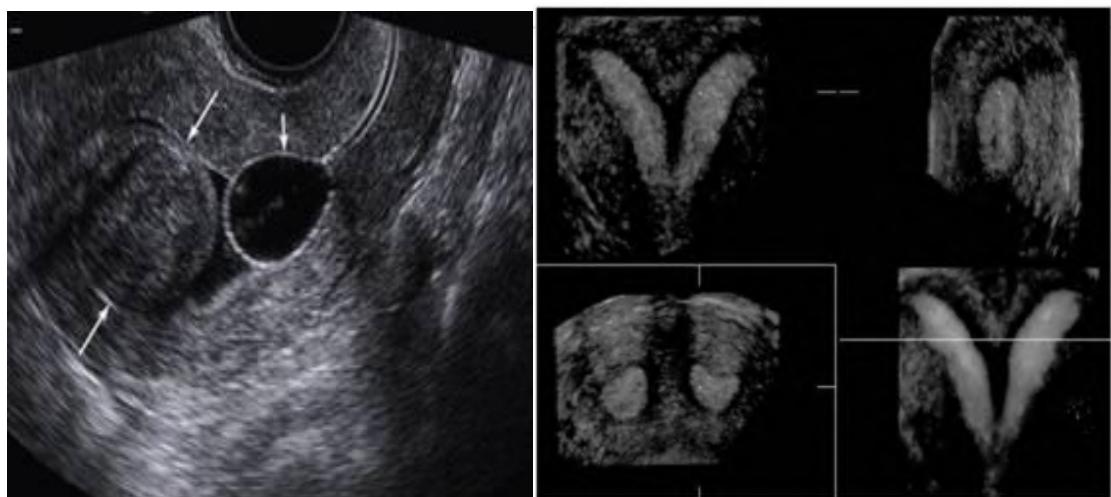
Trên lâm sàng, xét nghiệm aPL và aCL thực hiện trước, nếu 2 xét nghiệm này âm tính sẽ tiếp tục thử với LA và 2-GpI.

Hội chứng kháng PhosphoLipid được chẩn đoán là dương tính nếu có ít nhất 1 xét nghiệm dương tính

3.2.3 Xét nghiệm kiểm tra các bất thường của tử cung

Bất thường của buồng tử cung cũng là nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp ở phụ nữ. Các bất thường này được xác định bởi chụp tử cung vòi trứng, siêu âm qua đầu dò âm đạo hoặc siêu âm chụp hình, khuyển cáo nội soi buồng tử cung.

+ Siêu âm: để phát hiện các trường hợp bất thường ở tử cung: u xơ tử cung, tử cung dị dạng, tử cung nhi tính...



Hình 3.2 U xơ dưới niêm mạc phát hiện qua siêu âm đường âm đạo.

- + Chụp tử cung: phát hiện tử cung dị dạng, tử cung có vách ngắn, dính buồng tử cung...

3.2.4 Xét nghiệm phát hiện một số bệnh toàn thân và nhiễm trùng cũng gây sẩy thai liên tiếp:

- + Xét nghiệm nội tiết: đái tháo đường, bệnh tuyến giáp, suy hoàng thể sớm...
- + Xét nghiệm viêm nhiễm: Toxoplasma, CMV, giang mai...

IV. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc: điều trị dựa vào nguyên nhân.

4.1 Rối loạn NST

Tư vấn di truyền xem người bệnh có nên có thai nữa hay không.

Trường hợp có thai tự nhiên: tiến hành các xét nghiệm chẩn đoán trước sinh, chọc ối hoặc sinh thiết gai rau cho tất cả các thai kỳ có bối hoặc mẹ có bất thường NST.

Trong thụ tinh trong óng nghiệm: sinh thiết chẩn đoán tiền phôi (kỹ thuật PDG) nhằm loại bỏ những phôi mang bất thường di truyền gây sẩy thai hoặc có nguy cơ dị tật bẩm sinh cao.

4.2 HC kháng phospholipid

4.2.1 Các thuốc sử dụng trong hội chứng kháng Phospholipid

Thuốc chống đông: Heparin TLPT thấp hoặc Heparin không phân đoạn. Thời gian tác dụng kéo dài → Tiêm 1 lần/ ngày.

- + Fraxiparin: 50 - 60 UI/ ngày, bơm 0,3 ml/ ngày - 2850 UI, TDD bụng.
- + Lovenox: 20 - 40 mg/ ngày TDD.

Úc ché ngưng tập tiểu cầu: Aspirin (ASA)

- + Liều thấp: 75 - 100mg/ ngày.
- + Theo dõi: Số lượng tiểu cầu, yếu tố đông máu.
- + Không nên dùng cho người bệnh có giảm tiểu cầu.

Úc ché miễn dịch: thường sử dụng cho APS thứ phát hay PAPS (Catastrophic antiphospholipid syndrom).

Corticoid liều tối thiểu 1 mg/kg/ ngày (1 lọ methylprednisolon 40 mg).

Gammaglobulin:

- + Các trường hợp quá nặng
- + Liều 0,4 g/kg/ ngày x 5 ngày hoặc 1 g/kg/ ngày x 2 ngày.

4.2.2 Phác đồ điều trị

Bệnh cảnh	Có thai	Không có thai
HC kháng Phospholipid với biến chứng sản khoa	Không điều trị ASA liều thấp	LMWH + ASA liều thấp Bổ sung Ca và vitD
HC kháng Phospholipid với tiền sử huyết khối	Warfarin, duy trì INR 2 - 3	ASA liều thấp+LMWH tối đa mà không qua được nhau thai (gấp 3-4 lần)
HC kháng Phospholipid thứ phát hay CAPS	Điều trị theo chuyên khoa	UCMD nếu cần thiết: LMWH + ASA

4.2.3 Thời gian điều trị

ASA	LMWH
<ul style="list-style-type: none">- Ngay khi thử hCG (+) nếu trước đó không dùng.- Dùng bắt cứ khi nào sau 36 tuần, nên dừng trước khi lấy thai.- Thai phụ có tiền sử huyết khối: tiếp tục dùng ASA trong, sau sinh (dự phòng huyết khối quan trọng hơn so với chảy máu vì ASA).- Không có mối liên quan giữa ASA liều thấp và bệnh lí đóng sớm ống động mạch, chảy máu sau sinh.	<ul style="list-style-type: none">- Dùng khi siêu âm có tim thai hay ngay khi có thai.- Suốt thời kỳ có thai và dừng trước khi lấy thai 24h (đang nghiên cứu).- ASP có tiền sử sảy thai, thai chết lưu < 3 tháng + không tiền sử huyết khối, Doppler bình thường ở tuổi thai 34 tuần có thể dùng LMWH.- Thời kỳ sau sinh: dùng LMWH kéo dài sau sinh 6 - 12 tuần, sau đó có thể thay bằng Warfarin và theo dõi INR.

4.2.4 Quản lý thai nghén

Tư vấn kỹ về bệnh lý này để người bệnh cùng theo dõi: dấu hiệu của huyết khối các vị trí, dấu hiệu của tiền sản giật, thai chậm phát triển trong tử cung, sẩy thai, thai lưu và các tác dụng phụ của thuốc.

Theo dõi thai: siêu âm Doppler 3 tuần 1 lần từ tuổi thai 18 tuần (thai bình thường) hay theo chỉ định nếu có dấu hiệu bất thường. TD Monitoring sản khoa thường xuyên từ tuổi thai 20 tuần.

TD tác dụng phụ của thuốc: TC, APPT 1 tuần 1 lần trong 3 tuần đầu; sau đó 4 tuần 1 lần nếu không có bất thường.

4.2.5 Kết thúc thai nghén

Thời điểm kết thúc thai nghén: PARA + can thiệp sớm.

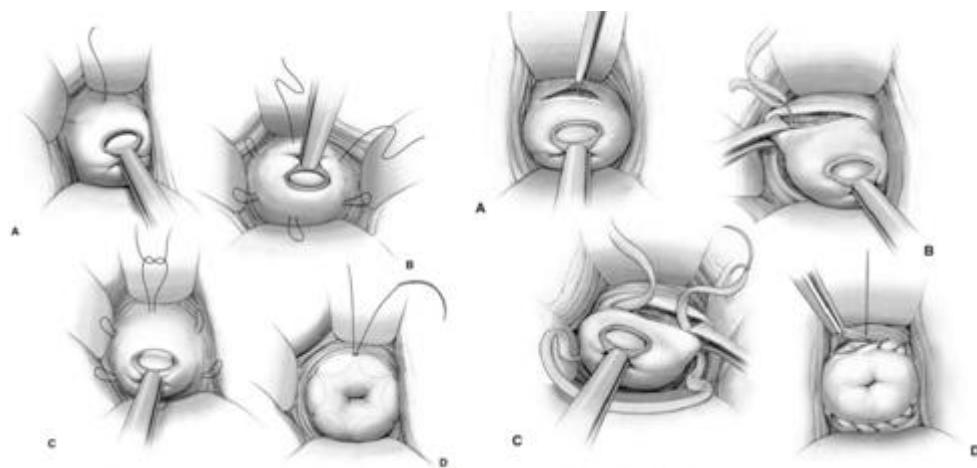
Thai bình thường	Thai có biến chứng
39 tuần	TSG, Thai chậm phát triển trong tử cung theo chỉ định sản khoa + PARA +Can thiệp sớm

Phương pháp: theo chỉ định của sản khoa.

Giảm đau trong APS chỉ định bình thường nên dùng LMWH trước 24h, xét nghiệm đông máu bình thường và TC > 70G/L.

4.3 Các nguyên nhân khác

- Hở eo tử cung: khâu vòng cổ tử cung, giảm co.
- Thiếu hụt nội tiết: bổ sung nội tiết(estrogen, progesteron).
- U xơ tử cung: mổ bóc u xơ.
- Vách ngăn tử cung: mổ cắt vách ngăn.
- Điều trị các bệnh lý toàn thân như ĐTD, giang mai, viêm thận, thiếu năng giáp, Basedow,...



Hình 4.1 Khâu hở eo tử cung

V. DỰ PHÒNG

Với thiếu hụt nội tiết: chủ động bồi sung nội tiết ngay khi người bệnh có thai.

Với hở eo tử cung: khâu vòng cổ tử cung chủ động ở lần có thai sau.

Khi mẹ bị APS: dùng aspirin liều thấp trước khi có thai, dùng thuốc chống đông khi người bệnh có thai.

Chủ động điều trị các bệnh lý toàn thân của mẹ (nếu có).

Với nguyên nhân bô hoặc mẹ bị rối loạn nhiễm sắc thể: tiên lượng để sinh được con bình thường rất khó khăn, nên tư vấn về di truyền xem có nên có thai nữa không.

THAI CHẬM PHÁT TRIỂN TRONG TỬ CUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

Thai hạn chế phát triển, hay còn gọi là thai chậm phát triển trong tử cung, là một biến chứng thường gặp trong thai kỳ, liên quan đến kết quả thai kỳ bất lợi lên thai nhi. Hiện nay, chưa có sự thống nhất về thuật ngữ, bệnh nguyên và tiêu chuẩn chẩn đoán IUGR, cũng như không thống nhất xung quanh vấn đề quản lý tối ưu và xác định thời điểm chấm dứt thai kỳ hợp lý trong thai chậm phát triển trong tử cung.

Một thử thách nữa là khó khăn trong chẩn đoán phân biệt giữa thai nhỏ do thể trọng và đã phát triển đầy đủ theo khả năng với những thai nhi nhỏ mà không đạt đến sự phát triển đầy đủ theo khả năng bởi một tình trạng bệnh lý bên dưới.

Mục đích của bài thuyết trình này là để thảo luận về chủ đề thai chậm phát triển trong tử cung, tập trung vào chẩn đoán, theo dõi và hướng dẫn để quản lý và xác định thời điểm chấm dứt thai kỳ hợp lý.

II. ĐỊNH NGHĨA

Khái niệm thai chậm phát triển trong tử cung bao gồm hai yếu tố trọng lượng thai tại thời điểm thăm khám và sự phát triển của thai. Để xác định thai thực sự có chậm phát triển hoặc ngừng phát triển thì phải đo kích thước và ước lượng trọng lượng thai ở ít nhất 2 lần thăm khám liên tiếp cách nhau 01 tuần. Tùy từng tác giả, tùy từng nhóm nghiên cứu mà mốc chẩn đoán thai chậm phát triển trong tử cung thay đổi, nằm dưới đường bách phân vị thứ 10, thứ 5 hoặc thứ 3.

Theo Michael Y Divon và cs, thai chậm phát triển trong tử cung là tình trạng thai có cân nặng ước tính dưới đường bách phân vị thứ 10 so với tuổi thai.

Bảng 2.1 Cân nặng theo tuổi và các đường bách phân vị.

Gestational age, weeks	5th percentile	10th percentile	50th percentile	90th percentile
24	435	498	674	977
25	480	558	779	1138
26	529	625	899	1362
27	591	702	1035	1635
28	670	798	1196	1977
29	772	925	1394	2361
30	910	1085	1637	2710
31	1088	1278	1918	2986
32	1294	1495	2203	3200
33	1513	1725	2458	3370
34	1735	1950	2667	3502
35	1950	2159	2831	3596
36	2156	2354	2974	3668
37	2357	2541	3117	3755
38	2543	2714	3263	3867
39	2685	2852	3400	3980
40	2761	2929	3495	4060
41	2777	2948	3527	4094
42	2764	2935	3522	4098

III. NGUYÊN NHÂN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CO

3.1 Về phía thai nhi

- Dị tật bẩm sinh:
 - + bất thường nhiễm sắc thể
 - + dị tật bẩm sinh các cơ quan (hệ thần kinh, hệ xương khớp, thận, tim,...)
- Nhiễm trùng: listeriosis, toxoplasmosis,...
- Nhiễm virus: rubella, Cytomegalovirus, viêm gan A, B,...
- Nhiễm độc: thuốc lá, rượu, ma túy hoặc do tác dụng phụ của thuốc,...
- Đa thai, nhất là hội chứng truyền máu song thai.

3.2 Về phía mẹ

- Bất thường ở tử cung: dị dạng, tử cung kém phát triển, thiếu sản,...
- Các bệnh lý gây thiếu oxy mạn tính: bệnh phổi, bệnh tim có tím, bệnh về máu,...
- Tăng huyết áp, bệnh thận, đái tháo đường,...
- Sử dụng và tiếp xúc với các chất độc hại: hút thuốc lá, nghiện rượu, sử dụng heroin, cocaine.
- Mắc các bệnh lý tự miễn
- Điều kiện kinh tế - xã hội thấp, suy dinh dưỡng trầm trọng.

3.3 Về phía phần phụ

- Bánh nhau: dị dạng, nhau tiền đạo,...
- Dây rốn:
 - + Bất thường về mạch máu, giải phẫu: dị dạng động mạch rốn, tắc mạch rốn, rốn thắt nút,...
 - + Bị chèn ép do các nguyên nhân: rốn quần cổ, quần thân, ...
- Nước ối : Đa ối, thiếu ối, viêm màng ối,...

3.4 Các yếu tố kinh tế - xã hội

- Các bà mẹ không được trang bị về kiến thức tiền sản, có chế độ ăn uống không đầy đủ, và thường là thuộc các nhóm có thu nhập thấp trong xã hội.

- Các bà mẹ đã từng có con bị mắc IUGR.

- Hút thuốc lá, sử dụng ma túy và uống rượu.

- Mang thai con so hoặc sinh nhiều lần. (kiểm tra lại thông tin này và trình bày)

- Ngoài ra, yếu tố di truyền cũng đóng một vai trò: bà mẹ bản thân bị nhỏ lúc mới sinh, kết hợp với người chồng cũng ở trường hợp tương tự, sẽ có xu hướng sinh ra những đứa trẻ bị suy dinh dưỡng.

IV. CƠ CHẾ

* Cơ chế gây suy dinh dưỡng bào thai:

Suy dinh dưỡng bào thai là nguồn gốc của thai kém phát triển hoặc chậm tăng trưởng trong tử cung, suy thai trường diễn. Dinh dưỡng bào thai phụ thuộc vào các điều kiện liên quan đến sự chuyển tải chất dinh dưỡng từ mẹ đến bánh nhau, sự trao đổi tại nhau, sự hấp thu và chuyển hóa của thai nhi. Do đó, cơ chế gây suy dinh dưỡng bào thai có thể có nhiều nguồn gốc khác nhau.

+ Trước nhau: gồm những xáo trộn tuần hoàn của mẹ, có thể ở tại chỗ, tại vùng hoặc toàn thân (rối loạn co tử cung, tụt huyết áp, thiếu máu, suy tim, suy hô hấp, cao huyết áp...)

+ Tại bánh nhau: gồm những thay đổi ở màng, trao của bánh nhau về diện tích, bè dày màng, tính thấm của màng trong những thai kỳ có bệnh lý (cao huyết áp, thai quá ngày, tiền sản giật...)

+ Sau nhau: gồm những bất thường ở dây rốn (dây rốn thắt nút, dây rốn bị chèn ép, những bất thường bẩm sinh...), hoặc ở thai nhi (thiếu máu do mẹ mất máu trong nhau tiền đạo, hoặc huyết tán trong bất đồng nhóm máu Rhesus...)



*Ảnh hưởng của suy dinh dưỡng lên sự tăng trưởng của thai:

Bao gồm những ảnh hưởng lên sự tăng trưởng về trọng lượng và kích thước của thai.

Sự tăng trưởng của thai gồm 3 thời kì:

(1) Thời kỳ thứ nhất là thời kỳ tăng sinh, nghĩa là tăng số lượng tế bào. Nếu suy dinh dưỡng xảy ra vào thời kì này sẽ làm thai rất nhỏ (vì số tế bào rất ít), thường đưa đến sẩy thai, hoặc thai chậm phát triển trong tử cung dạng đối xứng. Nguyên nhân của tình trạng này là do các vấn đề bẩm sinh: Nhiễm siêu vi, bất thường NST di truyền.

(2) Thời kỳ thứ hai là thời kỳ phì đại tế bào (mặc dù tế bào vẫn tiếp tục tăng số lượng nhưng mức độ chậm lại, chủ yếu là tế bào to ra). Nếu suy dinh dưỡng xảy ra trong thời kỳ này thì số tế bào không giảm nhiều nhưng kích thước tế bào giảm đáng kể.

(3) Thời kỳ thứ ba là thời kỳ phì đại tế bào đơn thuần. Suy thoái chức năng bách nhau trong thời kỳ này sẽ làm giảm kích thước tế bào một cách nghiêm trọng, hậu quả là sẽ sinh ra thai chậm phát triển trong tử cung dạng không đối xứng.

Nếu tình trạng suy thai trường diễn ra trước 32 - 34 tuần: thai suy dinh dưỡng dạng đối xứng, sau 34 tuần: thai suy dinh dưỡng dạng không đối xứng.

V. CHẨN ĐOÁN

5.1 Lâm sàng

Thường không rõ ràng và đặc hiệu.

Một số triệu chứng gợi ý:

- *Bệnh sử:*

+ Con lần trước bị suy dinh dưỡng bào thai .

+ Giảm cử động thai .

+ Rối loạn nội tiết, bệnh nội khoa, ví dụ : bệnh tuyến giáp, tăng huyết áp, bệnh thận, đái tháo đường, bệnh phổi, bệnh lý chất tạo keo, bệnh lý về hòng cầu.

+ Chất kích thích và gây nghiện (thuốc lá, heroin, cocaine, rượu..)

+ Dinh dưỡng kém ...

- *Lâm sàng:*

- + Mẹ tăng cân chậm hoặc đứng cân
- + Giảm bề cao tử cung.
- + Giảm lượng nước ối
- + Khám lâm sàng thấy thai nhỏ

5.2 Cận lâm sàng

5.2.1 Siêu âm

Để đánh giá sự chậm phát triển của thai nhi, thường dùng các chỉ số sinh trắc học sau:

5.2.1.1 *BPD*: 70% các trường hợp IUGR có kích thước đường kính lưỡng đỉnh nhỏ hơn so với tuổi thai.

5.2.1.2 *AC*: Đây là một chỉ số thường được sử dụng nhất để dự đoán IUGR. AC có giá trị dự đoán IUGR cao hơn BPD, HL, HC. Tốc độ tăng trưởng của AC đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán IUGR ở một số trường hợp người mẹ không nhớ chính xác ngày kinh, không đánh giá được tuổi thai. Nếu tốc độ tăng của AC dưới 10 mm trong 15 ngày thì có thể nghĩ tới IUGR.

Baschat và Weiner báo cáo rằng AC với percentile thấp hơn 10 là có giá trị nhạy cao nhất (98,1%) đối với IUGR. Độ nhạy của EFV (cân nặng ước tính) $<10^{\text{th}}$ percentile có độ nhạy khoảng 85,7%).

5.2.1.3 *Tỷ lệ HC/AC*

Tỷ lệ HC/AC được đề xuất để đánh giá IUGR thể bất cân xứng. Ở trẻ sơ sinh bình thường, khối lượng não thường nặng gấp 3 lần so với gan. Ở trẻ sơ sinh có IUGR thể bất cân xứng, não có thể nặng gấp 5 hoặc 6 lần so với gan. Nhiều nghiên cứu cho thấy một tỷ lệ HC/AC bất thường dự đoán IUGR dạng bất cân xứng (thường do suy giảm tuần hoàn tử cung - nhau) chính xác hơn so với IUGR dạng cân xứng (thường do những nguyên nhân khác). Tuy nhiên, không phải tất cả các thai nhi có một tỷ lệ HC/AC cao đều có IUGR. Ví dụ như trường hợp chứng đầu to (macrocephaly) cũng có thể kết hợp với HC/AC bất thường nhưng không liên quan đến IUGR.

5.2.1.4 Tỷ lệ FL/AC

Tỷ lệ FL/AC trên siêu âm để dự đoán IUGR. Tỷ lệ này độc lập với tuổi thai và thường tăng trong nửa cuối thai kì. Tỷ lệ FL/AC >23.5% có độ nhạy 56 - 64% và độ đặc hiệu 74 - 90% cho việc xác định IUGR, và không có giá trị chẩn đoán chính xác IUGR dạng đối xứng. Hơn nữa, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính và âm tính của tỷ lệ này đều không cao nên không thích hợp để sàng lọc IUGR thường quy nhưng có thể được sử dụng như một thông số độc lập với tuổi thai trong một thai kì nghi ngờ IUGR dạng bất cân xứng.

5.2.1.5 Chỉ số Ponderal (PI)

$$PI = \frac{\text{Trọng lượng} \times 100}{(\text{Chiều dài})^3}$$

Trong đó :

- Trọng lượng (gram): là cân nặng thai nhi ước tính trên siêu âm.
- Chiều dài (cm) thường sử dụng chiều dài đầu – mông trên siêu âm.
- Các bác sĩ Nhi khoa thường dùng chỉ số Ponderal để xác định giới hạn tăng trưởng. Sử dụng chỉ số này tương tự chỉ số BMI ở người lớn.

5.2.1.6 Thể tích nước ối

Thiểu ối là một di chứng của IUGR. Có đến 90% các trường hợp IUGR có tình trạng thiểu ối, ngược lại nếu kèm theo đa ối thì phải nghĩ tới các nguyên nhân thai bất thường như rối loạn NST, bệnh lý gen... Sau khi đã loại trừ các trường hợp ối vỡ, dị tật bẩm sinh đường tiết niệu sinh dục ở thai nhi, thai già tháng, thì IUGR là nguyên nhân thường gặp nhất gây thiểu ối.

Chauhan và cộng sự nhận thấy rằng nhóm thai kỳ bình thường > 24 tuần thai, tỉ lệ IUGR khoảng 19% với AFI < 5, IUGR là 9 % khi AFI > 5.

Banks và Miller cũng chú ý rằng nguy cơ tăng đáng kể IUGR ở nhóm thai kỳ có AFI từ 5 - 10 so với nhóm AFI bình thường (>10) là 13% so với 3,6%. Những tác giả khác cũng báo cáo tỉ lệ gia tăng IUGR giữa những bào thai giảm chỉ số ối dọc tối đa (MVP). Nếu MVP > 2 cm thì tỉ lệ IUGR khoảng 5 %, nếu MVP < 2 cm thì IUGR là 20%, nếu MVP < 1 cm thì IUGR khoảng 39%. Chamberlain và cộng sự cũng kết luận rằng sự giảm AFI là một marker sớm để chẩn đoán giảm chức năng thai, dự đoán cả sự hiện diện của IUGR và mức độ tổn hại đến thai nhi.

Thiểu ói thường được chẩn đoán bằng siêu âm và có thể được mô tả định tính hoặc định lượng bằng các phương pháp khác nhau. Thiểu ói là một di chứng của IUGR. Có đến 90% các trường hợp IUGR có tình trạng thiểu ói, ngược lại nếu kèm theo đa ói thì phải nghĩ tới các nguyên nhân thai bất thường như rối loạn NST, bệnh lý gen... Các cơ chế gây thiểu ói được đề xuất là giảm sản xuất nước tiểu của thai nhi do giảm tuần hoàn tử cung-nhau, dẫn đến lưu lượng máu đến các cơ quan giảm, trong đó có thận. Sự hiện diện của thiểu ói đã được đánh giá là một công cụ chẩn đoán để dự đoán cả sự hiện diện của IUGR và mức độ tổn hại đến thai nhi. Sau khi đã loại trừ các trường hợp ói vỡ, dị tật bẩm sinh đường tiết niệu sinh dục ở thai nhi, thai già tháng, thì IUGR là nguyên nhân thường gặp nhất gây thiểu ói.

5.2.2 Siêu âm Doppler

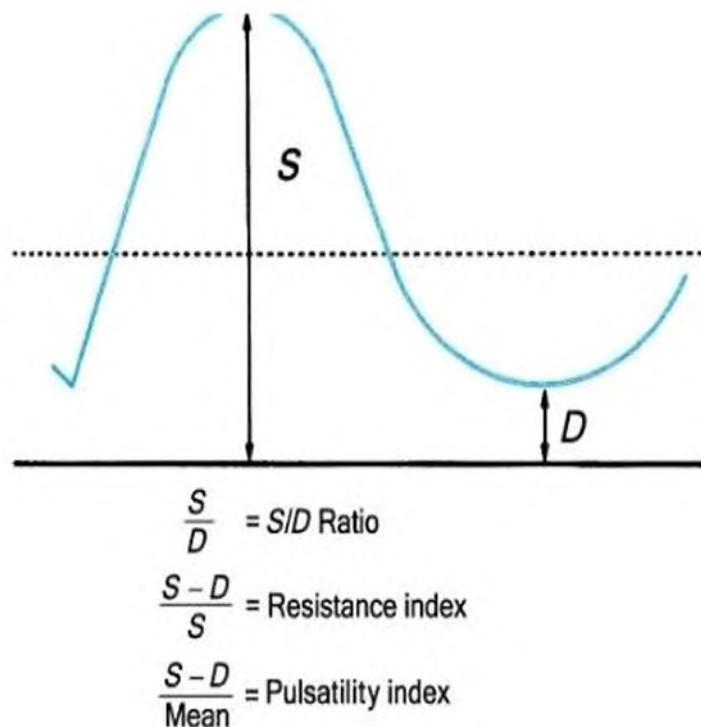
5.2.2.1 Siêu âm Doppler

Là một kỹ thuật không xâm nhập thường được sử dụng để đánh giá huyết động của bà mẹ và thai nhi. Sự tưới máu liên tục, đầy đủ phía bên mẹ và phía bên thai của tuần hoàn tử cung - nhau là rất cần thiết cho sự phát triển bình thường của thai nhi. IUGR có sự kết hợp giữa dòng chảy bị suy giảm và dạng sóng Doppler bất thường của cả mạch máu mẹ và thai nhi.

Lợi ích của đo vận tốc dòng chảy bằng siêu âm Doppler, đặc biệt là động mạch rốn, đã được nghiên cứu và xem xét rộng rãi trong các trường hợp IUGR. Sự vắng mặt hay đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương của động mạch rốn có liên quan tới nguy cơ tử vong chu sinh. Tỷ lệ tử vong chu sinh giảm khoảng 29% khi Doppler động mạch rốn được thêm vào thử nghiệm chuẩn trước sinh để chẩn đoán IUGR. Dòng chảy trong ống tĩnh mạch cũng được đo nhằm nỗ lực đánh giá tình trạng thai nhi, nhưng việc sử dụng nó không cho thấy có sự cải thiện kết quả.

Siêu âm Doppler động mạch đóng một vai trò quan trọng trong việc quản lý một thai kì phức tạp bởi tình trạng IUGR. Sử dụng SA kết hợp với theo dõi thai nhi bằng nonstress-tests, biophysical profiles hoặc cả hai, có liên quan đến việc cải thiện kết quả ở những thai nhi được chẩn đoán IUGR. Đánh giá Doppler có thể cung cấp một cái nhìn sâu vào bệnh nguyên của IUGR, vì sự tăng trở kháng trong động mạch rốn gợi ý rằng thai kì đó bị ảnh hưởng bởi một tình trạng suy thai tiềm ẩn. Ngoài ra, sự khuyết hay đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương của doppler động mạch rốn có liên quan đến tăng tỉ lệ tử vong chu sinh và có thể ảnh hưởng đến quyết định thời điểm chấm dứt thai kỳ trong IUGR. Khi Doppler động mạch rốn có bất thường, khuyến cáo nên khảo sát thêm dòng chảy các mạch máu khác của thai như

động mạch não giữa, óng tĩnh mạch, tĩnh mạch rốn và động mạch tử cung của mẹ. Tuy nhiên, việc cải thiện kết cục chu sinh dựa vào SA doppler vẫn chưa được chứng minh, và vai trò của các biện pháp này trong thực hành lâm sàng vẫn chưa được chắc chắn.



Hình 5.1 Sóng Doppler bình thường

5.2.2.2 Phân tích sóng Doppler

- Phân tích định lượng:

$$\text{Pulsatility index (PI)} = (S-D)/\text{Mean}$$

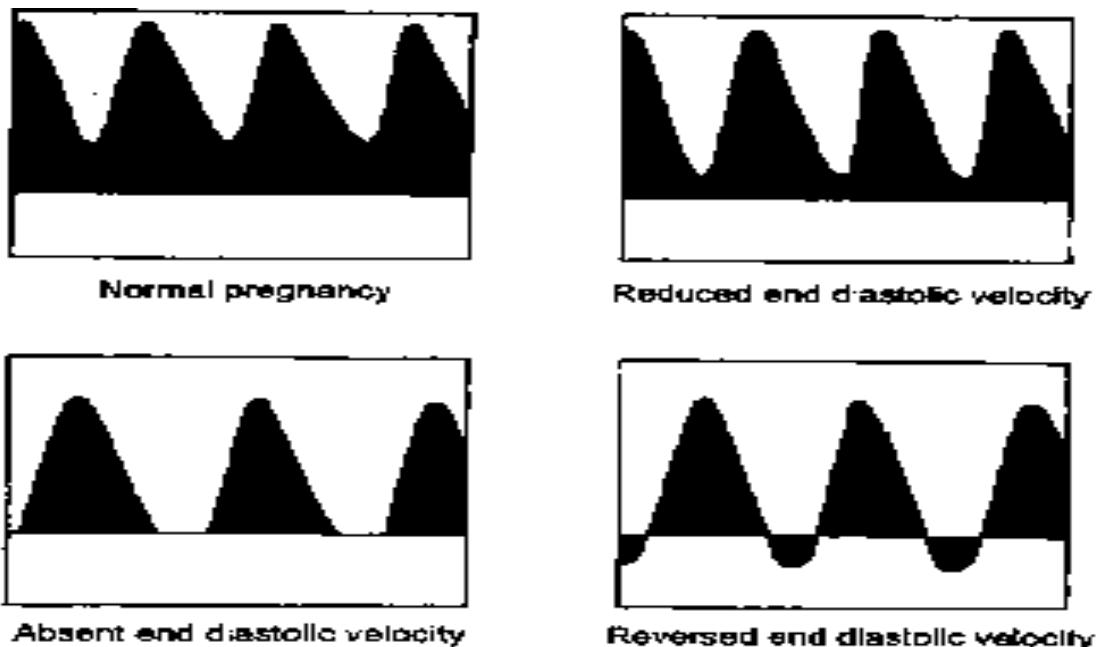
$$\text{Resistance index (RI)} = (S-D)/S$$

$$\text{Systolic/Diastolic ratio} = S/D$$

- Phân tích định tính:

ĐM tử cung: sự có mặt hay vắng mặt của khuyết tâm trương sớm (notching)

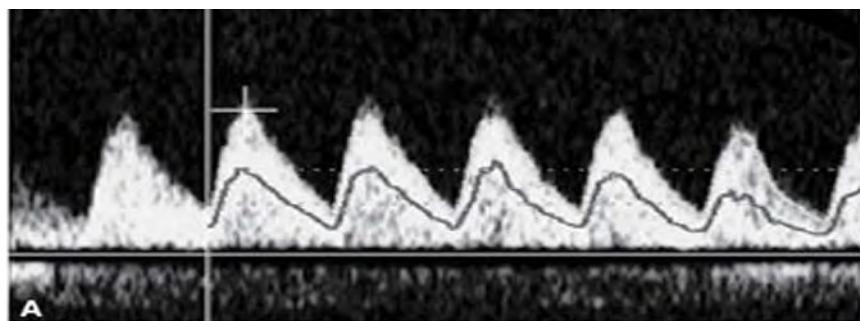
ĐM rốn: bình thường, giảm dòng chảy tâm trương, mất hoặc đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương.



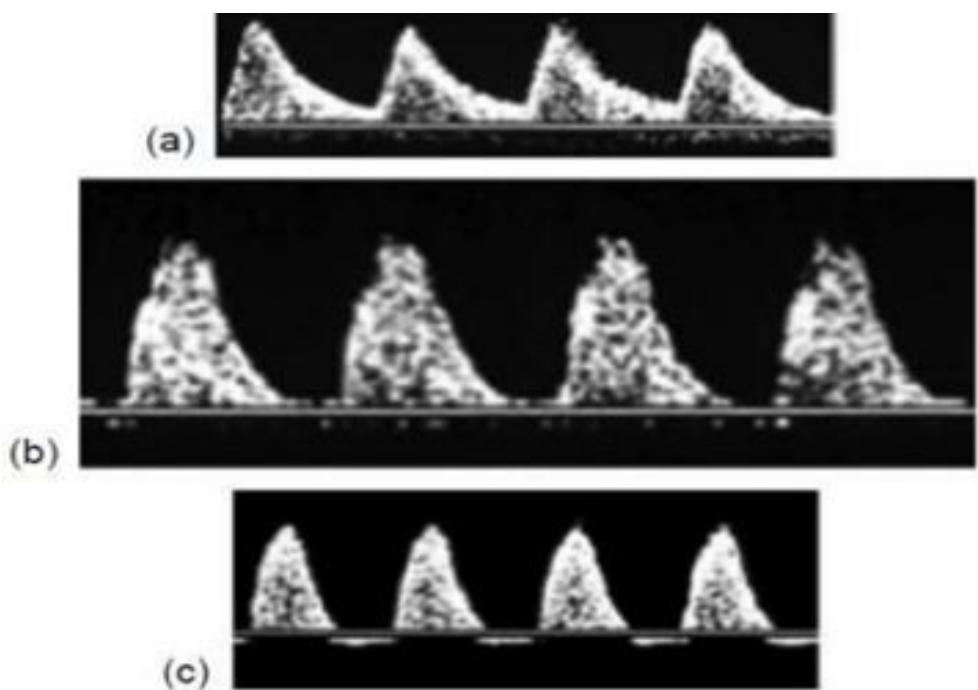
Hình 5.2 Mô tả hình ảnh siêu âm Doppler.

Chú thích:

- A. Thai kì bình thường
- B. Giảm dòng chảy cuối tâm trương
- C. Mất dòng chảy cuối tâm trương
- D. Đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương

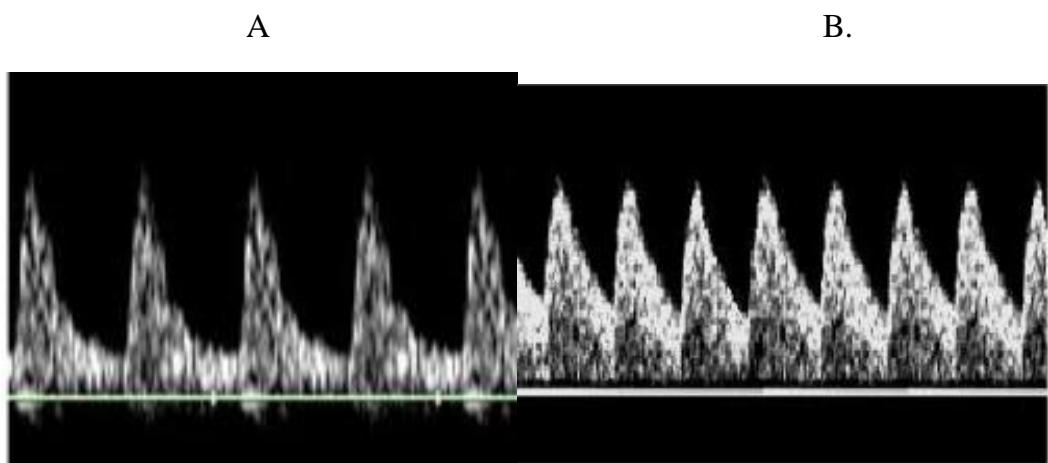


Hình 5.3 Dạng sóng Doppler bình thường của ĐM rốn

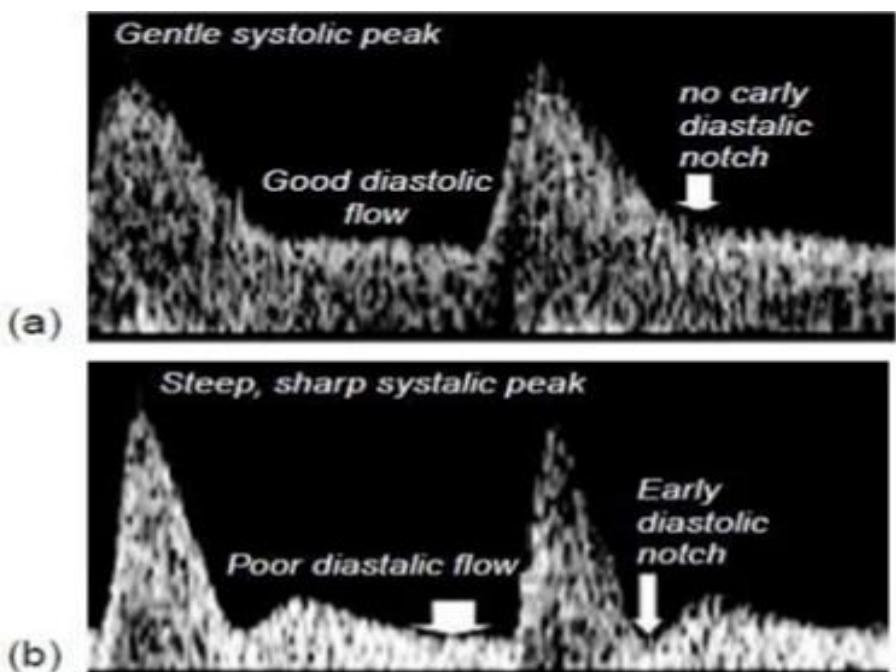


Hình 5.4 Các dạng sóng Doppler bất thường của ĐM rốn

- a) Sóng bình thường.
- b) Mất dòng chảy cuối tâm trương.
- c) Đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương.



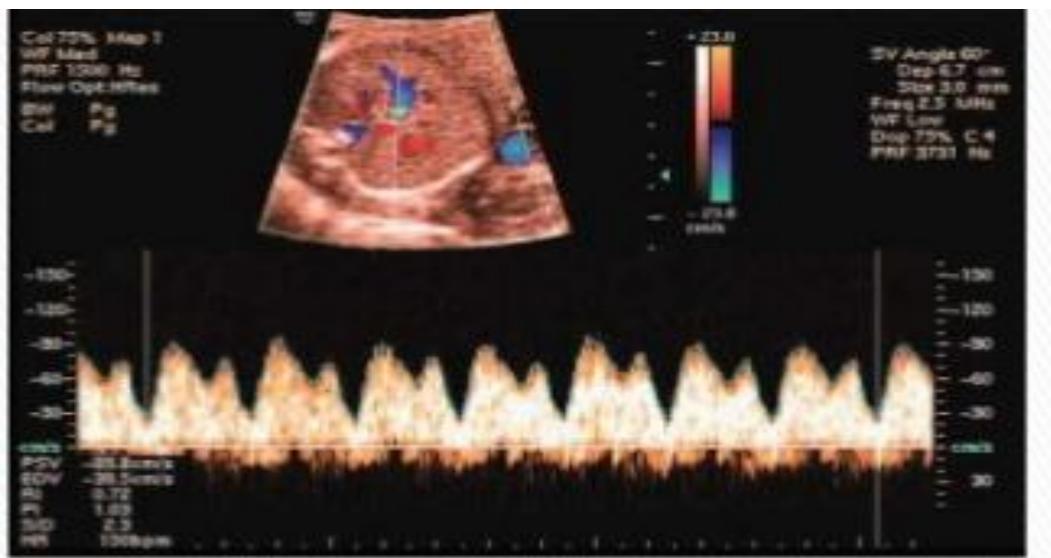
Hình 5.5 Sóng Doppler ĐM não giữa bình thường (A) và trong IUGR (B).



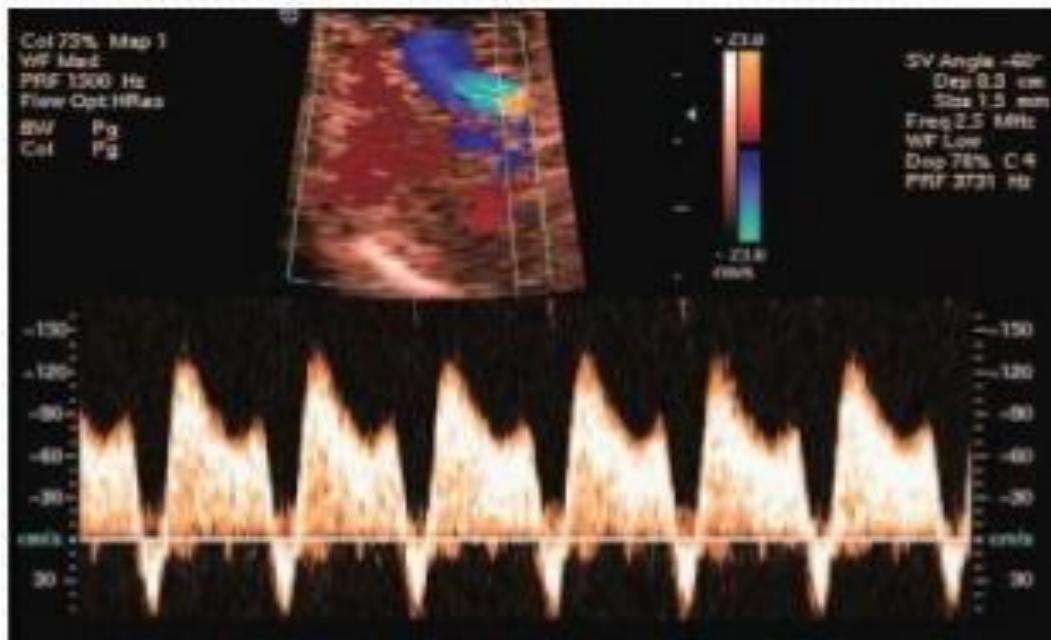
Hình 5.6 Sóng Doppler ĐM tử cung.

a, Bình thường.

b, Bất thường: dòng chảy tâm trương thấp và sự xuất hiện khuyết tâm trương sớm.



Hình 5.7 Sóng Doppler bình thường của ống tĩnh mạch.



Hình 5.8 Sóng Doppler bất thường của ống tĩnh mạch

5.2.3 Siêu âm ba chiều

Siêu âm ba chiều đã được sử dụng nhiều trong thập kỉ qua và đang được đánh giá để sử dụng như một công cụ để đánh giá thai kì IUGR. Siêu âm ba chiều cung cấp thông tin về các bất thường cấu trúc, đo thể tích các cơ quan, đo trọng lượng thai nhi ước tính và thiểu ối chính xác hơn so với các kỹ thuật hai chiều chuẩn. Tuy nhiên phương thức này không phải là một công cụ được sử dụng rộng rãi và vẫn chưa được đánh giá đầy đủ trong các nghiên cứu lớn.

VI. HƯỚNG XỬ TRÍ

6.1 Nguyên tắc xử trí

- Phải theo dõi rất chặt chẽ và tư vấn kỹ cho sản phụ và gia đình.
- Tùy thuộc độ trưởng thành, tình trạng sức khỏe thai nhi, rối loạn của mẹ và các bất thường đi kèm.
- Nếu nghi ngờ IUGR thì tìm nguyên nhân để điều trị. Nếu xác định thai bất thường nhiễm sắc thể, đa dị tật, nhiễm CMV thì nên đình chỉ thai nghén. Nếu chỉ có 1 dị tật đơn độc thì hội chẩn với các trung tâm chẩn đoán trước sinh, với bác sĩ phẫu chuyên khoa nhi để có hướng xử trí ngay sau khi sinh.

- Phải lấy thai ra khỏi môi trường trở nên bất lợi cho sự phát triển của thai đúng lúc, tránh can thiệp quá sớm vô ích.

- Đánh giá mức độ suy thai để giúp quyết định thời điểm và phương pháp xử trí đúng.

6.2 Điều trị nội khoa

- Điều trị và ổn định bệnh lý mẹ, cải thiện tình trạng huyết động mẹ: điều trị THA với những trường hợp xác định thai chậm phát triển trong tử cung do mẹ rối loạn THA thai kỳ..

- Chế độ nghỉ ngơi, hạn chế lao động nặng.

- Cải thiện cung cấp oxy cho mẹ và truyền dung dịch đường tăng thể tích tuần hoàn được khuyến cáo cho một số trường hợp thai chậm phát triển trong tử cung nặng ở cuối quý 2 của thai kỳ, tuy nhiên phương pháp này cũng không cho kết quả khả quan.

- Dùng corticoid cho tuổi thai từ 28 đến hết 34 tuần:

+ Bethamethasone 12 mg, 2 liều tiêm bắp cách nhau 24h.

+ Hoặc Dexamethasone 6 mg/lần, tiêm bắp 4 lần cách nhau 12h.

- Theo dõi liên tục nhịp tim thai bằng Monitoring sản khoa:

+ Theo dõi từ tuổi thai 26 tuần.

+ Đánh giá độ dao động của tim thai và biến đổi của nhịp tim thai.

- Theo dõi không can thiệp: nhịp tim thai dao động kém, thai dưới 28 tuần, cân nặng dưới 800 gr.

6.3 Thời điểm chấm dứt thai kì

6.3.1 Theo Bộ Y Tế (hướng dẫn và chẩn đoán và điều trị Sản Phụ khoa 2015)

Định chỉ thai nghén (ĐCTN) chỉ đặt ra sau khi cân nhắc tuổi thai, tình trạng của người mẹ, tiền sử sản khoa, và đặc biệt là các bệnh lý kèm theo kết hợp với một số biến đổi trên Monitoring.

→ Định chỉ thai nghén đặt ra trong một số trường hợp sau:

+ Tuổi thai >31 tuần: khi nhịp tim thai dao động kém, dao động không liên tục qua một số lần theo dõi, nhịp chậm đơn độc, kéo dài, lặp lại nhiều lần.

+ Tuổi thai từ 34 tuần: khi Doppler động mạch rốn với dòng tâm trương bằng không và bất thường Doppler động mạch não, thai có biểu hiện ngừng tiến triển.

+ Tuổi thai từ 37 tuần: khi bất thường Doppler động mạch rốn, động mạch não, monitor.

Lưu ý: Doppler động mạch rốn bình thường kiểm tra lại sau 8 ngày, đánh giá sự phát triển thai 15 ngày một lần. Doppler động mạch rốn bất thường nhưng tốc độ dòng tâm trương chưa bằng không, theo dõi nhịp tim thai liên tục trên Monitoring 3 lần một tuần và đánh giá sự phát triển thai, kết hợp Doppler động mạch não.

Cách thức chuyển dạ:

+ Trường hợp chuyển dạ tự nhiên hoặc định chỉ thai nghén nếu không có chống chỉ định sinh đường dưới thì theo dõi như một cuộc sinh thường.

+ Trường hợp suy thai, ối giảm, có thêm các yếu tố bất lợi khác như ngôi ngược, rau bám thấp... thì mổ lấy thai và luôn phải có bác sĩ hồi sức sơ sinh tham gia vào thời lấy thai.

6.3.2 Theo khuyến cáo của Diagnosis of fetal growth restriction (2014)

Thời điểm diễn ra cuộc sinh được xác định dựa trên tuổi thai và tình trạng của thai nhi:

- Đối với thai rất non: Trường hợp các dấu hiệu của dòng chảy động mạch rốn trên Doppler bình thường thì có thể yên tâm về tình trạng của thai nhi. Khi đó cần theo dõi thai liên tục để thai trưởng thành hơn. Trong trường hợp ngược lại, khi dòng chảy động mạch rốn bất thường trên Doppler, việc xử trí dựa vào tuổi thai:

+ Thai kì ≥ 32 tuần có dòng máu đảo ngược trên Doppler → cho sinh ngay lập tức.

+ Thai kì <32 tuần có dòng máu đảo ngược trên Doppler hoặc <34 tuần có mất dòng (absent flow):

→ có gắng trì hoãn chuyển dạ.

→ Vậy trường hợp này thời điểm tiến hành chấm dứt thai kì là khi nào?

Thời điểm chấm dứt thai kì trong trường hợp này phụ thuộc vào:

+ Nguyên nhân.

+ Mức độ của sự chậm phát triển.

- + Các kết quả của các test sàng lọc trước sinh.
 - + Và sự có hay không các yếu tố nguy cơ.
- Đối với thai đủ tháng hoặc non tháng muộn: tiền hành sinh nếu có bằng chứng:
- + Mẹ bị tăng huyết áp.
 - + Thai không phát triển trong vòng 2 - 4 tuần.
 - + Điểm số trắc diện sinh lý học (BPP) thấp (<6 điểm).

Bảng 6.1 Chỉ số BPP. (Fetal biophysical profile)

Tiêu chuẩn	2 điểm	1 điểm	0 điểm
Cử động thai (đánh giá trong hơn 30 phút)	Ít nhất 1 cử động của chi và cột sống từ gấp đến duỗi ra rồi trở về lại	Ít nhất 1 cử động của chi hoặc cột sống từ gấp đến duỗi ra rồi trở về lại	Không có cử động
Chuyển động thai (đánh giá trong hơn 30 phút)	≥ 3 chuyển động của cả cơ thể thai nhi	1 hoặc 2 chuyển động	Không chuyển động
Nhịp thở (đánh giá trong hơn 30 phút)	Ít nhất một đợt thở kéo dài ít nhất 60 giây	Ít nhất một nhịp thở kéo dài 30 - 60 giây	Thở <30 giây
Chiều sâu khoang ối lớn nhất	>2 cm	1 - 2 cm	<1 cm
Nhịp tim thai	Ít nhất 5 nhịp tăng trong 15 phút, mỗi nhịp kéo dài 15 giây	2 - 4 nhịp tăng trong 15 phút, mỗi nhịp kéo dài 15 giây.	Không có nhịp tăng

Đánh giá:

≤ 6 điểm: được xem là có bất thường một cách chắc chắn,

7 – 8 điểm: nghi ngờ

+ Và hoặc dấu hiệu đảo ngược hay mất dòng máu trên Doppler động mạch rốn.

Tuy nhiên các quyết định xử trí cần luôn cân nhắc tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng của từng trường hợp cụ thể.

+ Khi sự chậm phát triển trong tử cung ở mức độ nhẹ hoặc chưa có biến chứng (không có bất thường của thai và không có rối loạn rối loạn của mẹ), có xuất hiện dòng cuối tâm trương và các kết quả sàng lọc trước sinh cho các kết quả có thể yên tâm thì nên trì hoãn cuộc sinh ít nhất 37 tuần (khi phổi có khả năng đã trưởng thành).

+ Chuyển dạ sinh đường âm đạo nên được tiến hành nếu các test sàng lọc trước sinh bình thường. Lưu ý trong quá trình chuyển dạ việc theo dõi thai nhi liên tục được khuyến cáo để tìm ra các bất thường về tim thai nhằm phát hiện ra tình trạng hạ oxy máu tiến triển trong quá trình chuyển dạ, đồng thời cần sự can thiệp nhanh chóng nếu có bất thường trong quá trình chuyển dạ.

RAU TIỀN ĐẠO

I. ĐỊNH NGHĨA

Rau tiền đạo là bánh rau bám xuống đoạn dưới tử cung và đôi khi tới lỗ trong cổ tử cung, có thể che lấp một phần hoặc toàn bộ lỗ trong cổ tử cung gây cản trở đường ra của thai nhi khi chuyển dạ sinh.

Rau tiền đạo là một trong những bệnh lý của bánh rau về vị trí bám. Nó gây chảy máu trong ba tháng cuối của thời kỳ thai nghén, trong chuyển dạ và sau sinh. Rau tiền đạo có khả năng gây tử vong, mắc bệnh hoặc cho mẹ và con do chảy máu và sinh non. Vì vậy rau tiền đạo còn là một cấp cứu sản khoa.

Rau tiền đạo còn có khả năng gây khó khăn cho sự bình chỉnh của ngôi thai.

II. PHÂN LOẠI: 4 loại

Rau tiền đạo bám thấp: bánh rau bám lan xuống đoạn dưới của tử cung nhưng chưa tới lỗ trong cổ tử cung, khoảng cách từ mép bánh rau đến lỗ trong cổ tử cung < 2cm. Trường hợp này thường chỉ gây chảy máu nhẹ, đôi khi chỉ chẩn đoán được sau sinh.

Rau tiền đạo bám mép: bờ của bánh rau bám sát mép lỗ trong cổ tử cung.

Rau tiền đạo trung tâm không hoàn toàn (bán trung tâm): bánh rau che lấp một phần lỗ trong cổ tử cung.

Rau tiền đạo trung tâm hoàn toàn: bánh rau che lấp toàn bộ lỗ trong cổ tử cung.

III. DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ rau tiền đạo lúc sinh là 1/300 – 1/400 (0,3%).

Tỷ lệ mô rau che phủ lỗ trong cổ tử cung lúc thai 18 tuần là 5 - 15%.

90% rau tiền đạo trong giai đoạn sớm của thai kỳ sẽ biến mất khi thai đủ tháng vì sự phát triển không đồng đều giữa phần trên và phần dưới tử cung.

Khoảng một phần ba các case xuất huyết trước sinh xảy ra do rau tiền đạo.

Tỷ lệ rau tiền đạo đang gia tăng do tăng tỷ lệ mô lấy thai. Tỷ lệ tử vong chu sinh của rau tiền đạo là cao hơn 3 - 4 lần so với thai kỳ bình thường.

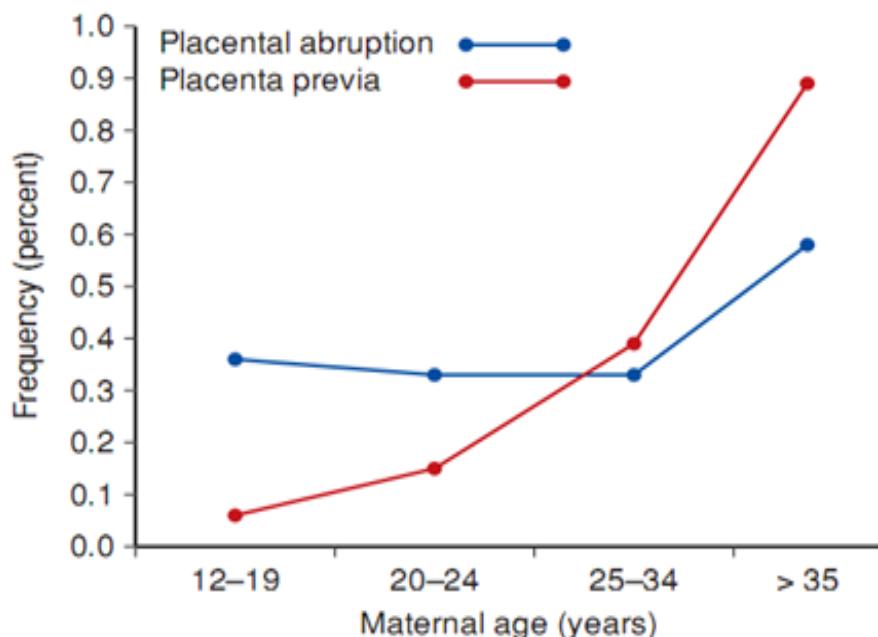
Nguy cơ bị rau cài răng lược khi bị rau tiền đạo là 1 - 5%, tăng lên 25% khi có tiền căn mổ lấy thai 1 lần và tăng lên 45% khi có tiền căn mổ lấy thai từ 2 lần trở lên.

IV. YẾU TỐ NGUY CƠ

Nguyên nhân chính xác gây nên rau tiền đạo chưa được biết rõ. Người ta cho rằng:

Do sự tuần hoàn dinh dưỡng của niêm mạc tử cung vùng đáy tử cung bị giảm sút vì những vết sẹo cũ, rau sẽ trải rộng diện tích bám để bù trừ sự thiếu hụt này, dẫn đến rau sẽ lan rộng đến vùng đoạn dưới tử cung, do đó ta thường gặp rau tiền đạo ở những sản phụ:

4.1 Lớn tuổi: tỉ lệ rau tiền đạo tăng từ 0,5% ở sản phụ <35 tuổi lên 1,1% ở sản phụ >35 tuổi.



Biểu đồ 4.1 Biểu đồ tần suất rau bong non và rau tiền đạo theo độ tuổi mẹ trong 365,700 ca sinh tại bệnh viện Parkland từ năm 1988 đến năm 2012. (Số liệu của Dr. Don McIntire).

4.2 Sinh nhiều lần

Nguy cơ rau tiền đạo tăng với số lần mang thai trước đó. Yếu tố tiền sử thai nghén thường song hành cùng với yếu tố tuổi mẹ, cùng tác động lên nguy cơ rau tiền

đạo. Tuy nhiên năm 1999, Babinski cùng cộng sự đã chỉ ra tỉ lệ mắc tăng 2,2% ở những phụ nữ có hơn 5 lần mang thai so với những người cùng tuổi nhưng số lần mang thai trước đó ít hơn.

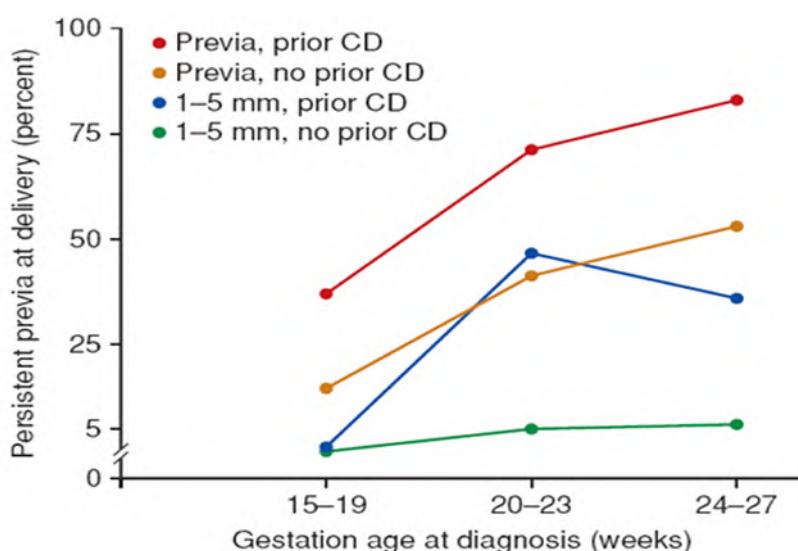
4.3 Tiền căn mổ lấy thai

Bảng 4.1 Thời gian duy trì của rau tiền đạo theo loại, tiền sử sinh mổ, và tuổi thai.

TYPE OF PREVIA	PREVIOUS CESAREAN DELIVERY?	PERCENTAGE OF PREVIAS PERSISTING TO DELIVERY WITH ULTRASONOGRAPHIC DETECTION AT:		
		15 TO 19 WEEKS	24 TO 27 WEEKS	32 TO 35 WEEKS
Complete	No	20	56	90
Complete	Yes	41	84	89
Partial	No	6	12	39
Partial	Yes	7	40	63
Overall		12	49	73

NOTE: With complete previa, the placenta covers the entire cervical os; with partial previa, the inferior placental edge partially covers or reaches the margin of the os.

Adapted with permission from Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 pt 1):695.



Biểu đồ 4.2 Tỷ lệ rau tiền đạo ở những sản phụ có tiền căn mổ lấy thai cao hơn nhiều so với những sản phụ tiền căn không có mổ lấy thai.

4.4 Tiền sử phẫu thuật ở tử cung

Mỗ bóc nhâm xơ tử cung, tạo hình tử cung, điều trị thai làm tổ ở sừng tử cung.

4.5 Tiền căn nạo sẩy thai

4.6 Tiền căn viêm nhiễm tử cung

4.7 Tiền sử mang thai bị rau tiền đạo

Ở con so, do trứng thụ tinh làm tổ ở thấp, gần eo tử cung nên rau phát triển ở vùng đoạn dưới, gây nên rau tiền đạo.

Ngoài ra, còn gặp ở người mẹ hút thuốc lá và dùng cocaine: ở những người hút thuốc lá nhiều dẫn đến tăng mức nicotin và carbo-monocid trong máu, những chất này gây co thắt động mạch tử cung và thiếu oxy dẫn đến cường phát hay phì đại rau thai nhằm tăng diện tích để bù trừ nên hình thành rau tiền đạo.

4.8 Sản phụ có tăng mức AFP

Ở những sản phụ có tăng mức alpha – fetoprotein bất thường mà không giải thích được, ghi nhận có tăng tỉ lệ rau tiền đạo. Đồng thời nếu mức AFP ≥ 2 MoM (*MoM: multiple of the median*) ở tuổi thai 16 tuần thì có tăng nguy cơ chảy máu cuối thai kì và sinh non.

V. LÂM SÀNG:

5.1 Triệu chứng toàn thân

Các dấu hiệu sinh tồn tương xứng với lượng máu mất ra ngoài. Thường thì thể trạng chung vẫn tốt trừ những trường hợp mất máu quá nhiều.

Những người sản phụ có rau tiền đạo thường xuất hiện các triệu chứng toàn thân như huyết áp thấp, nhịp tim nhanh, cổ tử cung mềm.

Phân loại mất máu lâm sàng:

- Mức độ mất máu nhẹ: mất ít hơn 15% thể tích máu tuần hoàn, bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng các triệu chứng thiếu máu.

- Mức độ mất máu trung bình: mất khoảng 15 – 30% thể tích máu tuần hoàn. Bệnh nhân bắt đầu có các triệu chứng thiếu máu cấp.

- Mức độ mất máu nặng: bệnh nhân mất trên 30% thể tích máu tuần hoàn. Có thể choáng và vô hoặc thiểu niệu, thai suy hoặc chết.

5.2 Triệu chứng cơ nǎng

Ra máu âm đạo là triệu chứng chính, thường xuất hiện vào ba tháng cuối của thai kỳ, đôi khi sớm hơn. Trong một nghiên cứu trên 179 bệnh nhân, có 33,7% bệnh nhân có chảy máu đầu tiên của họ trước 30 tuần, 44,6% chảy máu sau 30 tuần. Trong tất cả bệnh nhân đã khẳng định có rau tiền đạo thì chỉ có 21,7% không bị chảy máu bất cứ lúc nào trong quá trình mang thai của họ.

- Chảy máu thường xuất hiện đột ngột, không có nguyên nhân, không có triệu chứng báo trước.

- Lượng máu ít trong những lần đầu, có thể tự cầm, sau đó lại tái phát nhiều lần và lần sau có khuynh hướng nhiều hơn lần trước, và khoảng cách giữa các lần ngắn lại.

- Máu đỏ tươi có lẫn máu cục.

- Không kèm đau bụng.

⇒ Có trường hợp nào có đau bụng không ?

Trên lâm sàng CÓ trong trường hợp có cơn go chuyển dạ hoặc có bóc tách rau.

► *Cơ ché xuất huyết trong rau tiền đạo:*

Trong 3 tháng cuối thai kỳ:

- Đoạn dưới thành lập trong 3 tháng cuối thai kỳ.

- Sự co kéo của đoạn dưới ở diện rau bám gây bóc tách.

- Gai rau bám sâu vào cơ tử cung ở đoạn dưới.

- Nguồn gốc máu chảy trong rau tiền đạo là máu của người mẹ, từ những xoang tĩnh mạch (hỏ máu) ở bánh rau.

5.3 Triệu chứng thực thể

- Bụng mềm, không đau bụng. Nếu có chuyển dạ thì giữa những cơn co, trương lực cơ tử cung vẫn mềm bình thường.

- Nắn bụng thấy ngôi cao hoặc ngôi bất thường.

- Tim thai vẫn nghe rõ, trừ trường hợp mất máu nhiều, ảnh hưởng đến tuần hoàn tử cung – rau.

- Khám âm đạo:

+ Động tác thăm khám âm đạo có thể làm rau bong thêm gây chảy máu ồ ạt, nguy hiểm cho cả mẹ lẫn con. Vì vậy, ta chỉ được thăm khám khi có chỉ định sanh ngả âm đạo, việc thăm khám phải được tiến hành tại phòng mổ, khi đã sẵn sàng các phương tiện hồi sức và phẫu thuật để có đê can thiệp ngay nếu có ra máu nhiều.

+ Trước hết, ta cho ngón tay áp nhẹ vào các túi cùng. Qua túi cùng nào đó (trước, sau hoặc túi cùng bên), ta sẽ có cảm giác giữa ngôi và ngón tay là một làn dệm dày (dấu hiệu tấm dệm). Đó là khói rau bám ở đoạn dưới.

+ Tùy trường hợp rau tiền đạo trung tâm hoàn toàn hay không hoàn toàn mà ta sẽ thấy được bánh rau che kín hết cả lỗ cổ tử cung hoặc chỉ che một phần cổ tử cung.

+ Ngôi thai bất thường.

CHÚ Ý: Không cố khám rau vì dễ gây mất máu.

- Khám bằng mổ vịt:

+ Máu trong cổ tử cung chảy ra, loại trừ các nguyên nhân do tổn thương tại cổ tử cung.

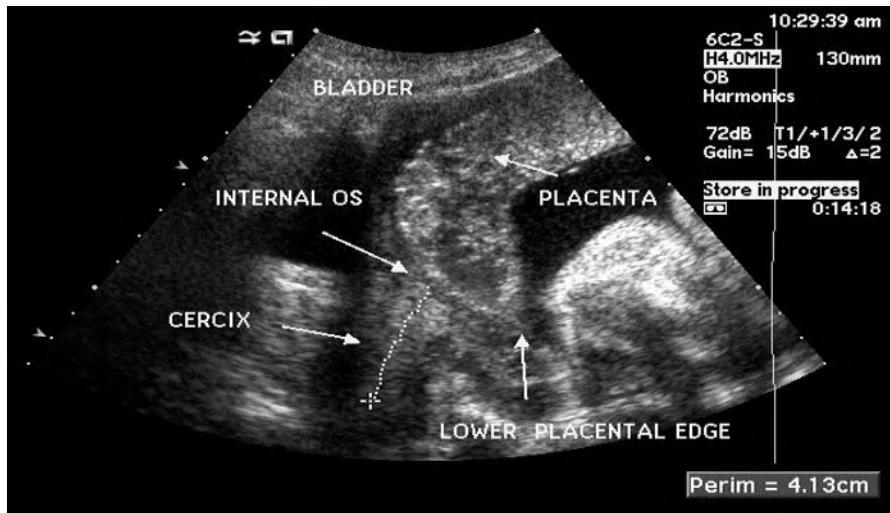
VI. CẬN LÂM SÀNG:

6.1 Siêu âm

Là phương pháp tốt nhất và hữu hiệu nhất hiện nay để chẩn đoán xác định rau tiền đạo. Siêu âm có 2 phương pháp là siêu âm qua bụng (Transabdominal sonography - TAS), và siêu âm qua đầu dò âm đạo (Transvaginal sonography - TVS).

6.1.1 Siêu âm qua đường bụng (TAS)

Yêu cầu tình trạng bàng quang đầy để xác định vị trí bám của bánh rau. (Bệnh nhân phải nhịn tiểu trước khi siêu âm).



Hình 6.1 Siêu âm qua đường bụng.

Rau tiền đạo trung tâm: bánh rau bám hoàn toàn vào đoạn dưới tử cung và che lấp hoàn toàn lỗ trong tử cung.

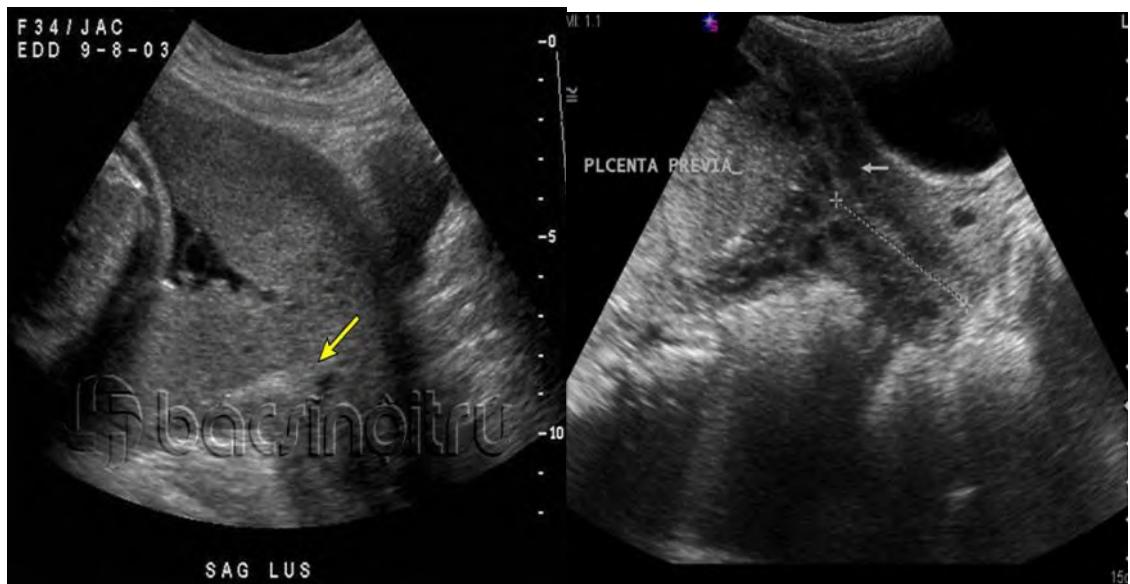
Rau tiền đạo bám mép: mép bánh rau bám đến lỗ trong cổ tử cung.

Rau tiền đạo bám bên hoặc bám thấp: khoảng cách mép dưới của bánh rau đến lỗ trong cổ tử cung < 20 mm.

Rau tiền đạo trung tâm xảy ra khi lỗ cổ tử cung phía trong có khoảng cách tới các mép rau phía trước và phía sau đều rau; khoảng 20- 30 % rau tiền đạo hoàn toàn là thể trung tâm.



Hình 6.2 Siêu âm qua đường bụng: Rau tiền đạo trung tâm hoàn toàn.

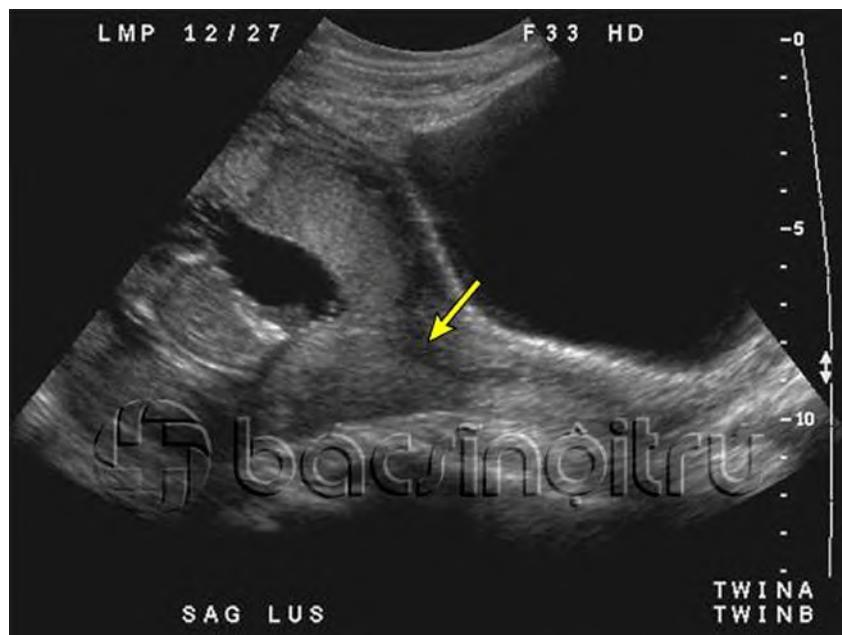


Hình 6.3 Rau tiên đạo trung tâm- Hình ảnh siêu âm qua thành bụng cho thấy rau bao phủ hoàn toàn lỗ cổ tử cung phía trong (mũi tên).



Hình 6.4 Rau bám thấp – Hình ảnh siêu âm qua âm đạo cho thấy rau thai phía sau có đầu rau ở trên lỗ cổ tử cung phía trong (mũi tên).

Rau tiếp giáp với lỗ cổ tử cung phía trong nhưng không bao phủ lên nó.



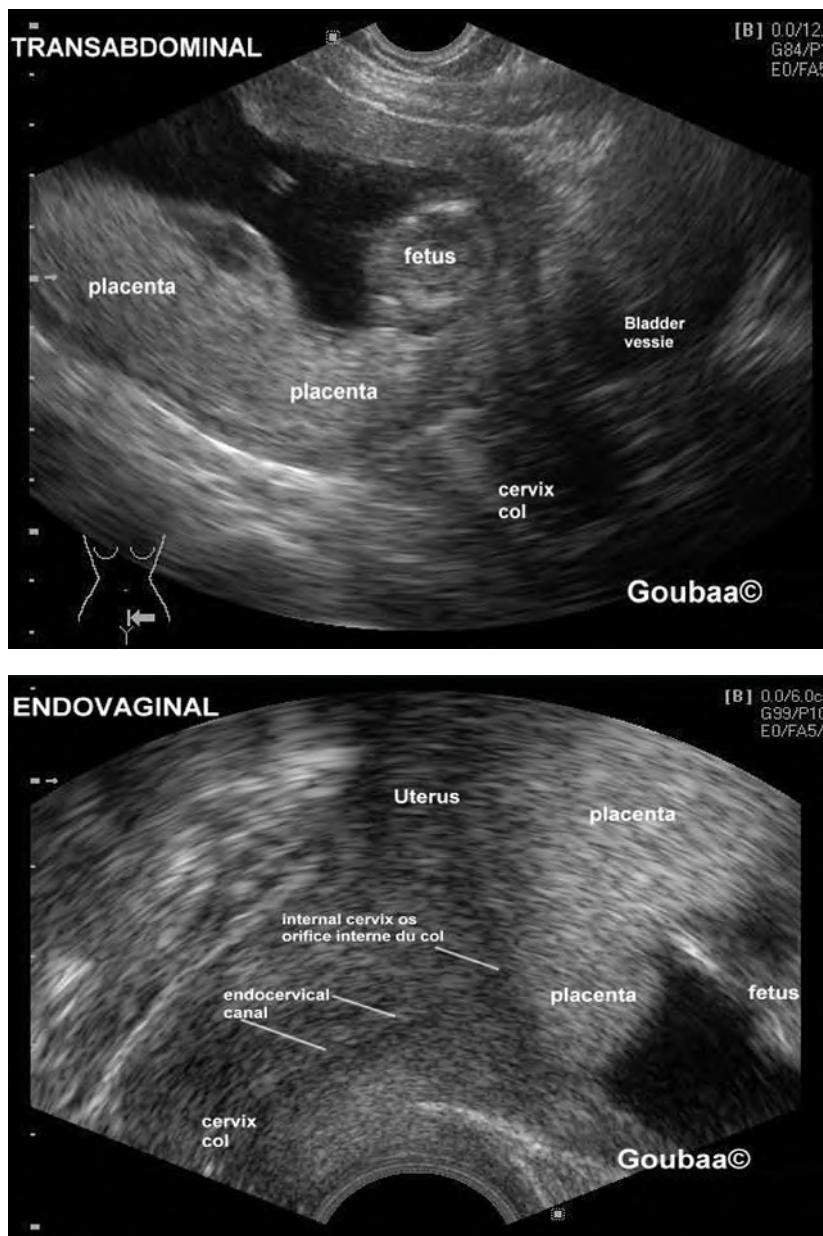
Hình 6.5 Bàng quang căng quá mức dễ nhầm với rau tiền đạo.

Hình ảnh siêu âm qua thành bụng cho thấy bàng quang căng quá mức cho hình ảnh giống rau thai ở sản phụ không có rau tiền đạo. Bàng quang căng quá mức có thể đẩy phần trước dưới của tử cung ra phía sau, vì vậy dễ nhầm với rau tiền đạo. (Mũi tên chỉ vào lỗ cổ tử cung).



Hình 6.6 Rau cài răng lược và hình ảnh giả u.

Siêu âm rất có giá trị chẩn đoán trong trường hợp rau tiền đạo - rau cài răng lược với các hình ảnh sau: mất khoảng sáng sau rau tại vị trí rau bám, phô Doppler màu thấy các mạch máu đi xuyên qua thành cơ tử cung hoặc bàng quang. Hình ảnh giả u bàng quang (bánh rau đầy lồi vào lòng bàng quang).

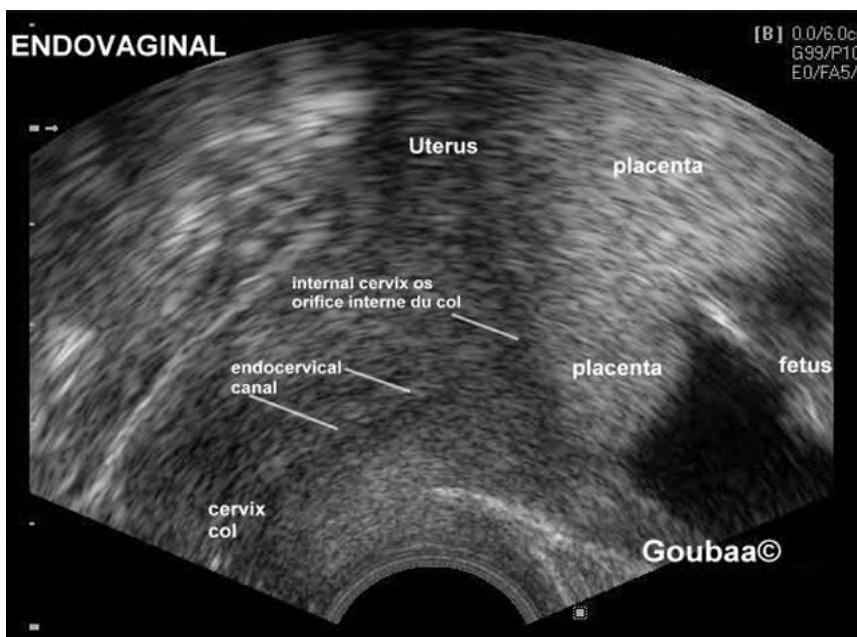


Hình 6.7 Rau tiền đạo trung tâm không hoàn toàn.

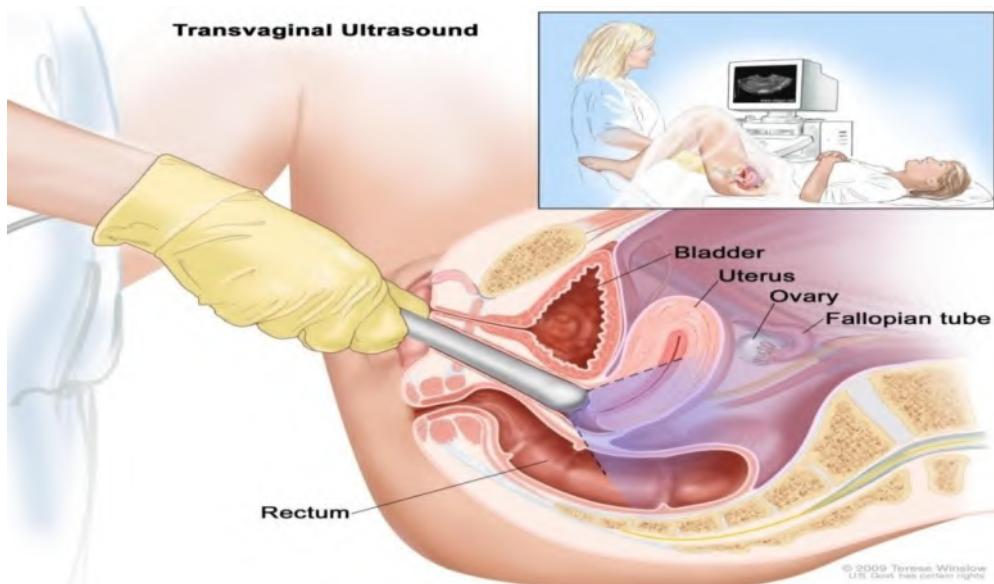
Siêu âm qua đường bụng và âm đạo của một sản phụ đang ở tuần thai thứ 13, có hình ảnh rau tiền đạo trung tâm không hoàn toàn, nhưng kết quả này vẫn chưa

được chẩn đoán xác định, cần tiếp tục theo dõi trên lâm sàng cận lâm sàng đến khoảng tuần 20 để chẩn đoán chắc chắn.

6.1.2 Siêu âm qua đầu dò âm đạo (TVS):



Hình 6.8 Siêu âm qua đầu dò âm đạo.



Hình 6.9 Siêu âm qua đầu dò âm đạo.

Đầu dò khi đặt vào cùng đồ trước và môи trước và môи trước CTC tạo với kênh CTC một góc khoảng 35 độ.

Khoảng cách tối ưu cho hình ảnh tốt nhất là khoảng cách CTC 2 - 3 cm.

► Sự vượt trội của TVS so với TAS trong chẩn đoán rau tiền đạo: siêu âm đầu dò âm đạo có thể dùng để khảo sát vị trí bánh rau ở bất kì thời điểm nào trong thai kì khi nghi ngờ có rau bám thấp. Nó chính xác hơn so với siêu âm qua đường bụng và đã được chứng minh là an toàn.

- TAS yêu cầu tình trạng băng quang đầy (BN phải nhịn tiểu trước khi đi siêu âm) làm sai lệch hình ảnh thực tế của thành trước và thành sau đoạn dưới tử cung, dẫn đến hậu quả chẩn đoán sai (rau thai bám bình thường được chẩn đoán là rau tiền đạo).

- Đầu dò âm đạo đến được gần các cấu trúc cần khảo sát hơn.

- Lỗ trong CTC và mép dưới bánh rau không thể được nhìn thấy rõ khi siêu âm trên bụng. Lỗ trong CTC thường được ước đoán hơn là nhìn thấy thật sự. Người siêu âm nên khảo sát khoảng cách thực sự từ mép bánh rau ra đến lỗ trong CTC bằng TVS, đơn vị chuẩn bằng milimet. Khi mép bánh rau tiếp xúc với lỗ trong CTC thì được mô tả khoảng cách là 0mm. Khi mép bánh rau đã tiếp xúc hoặc đã che lấp lỗ trong CTC trên siêu âm bằng TVS vào tuần 18 - 24 tuần thai (tỉ lệ 2 - 4%) thì

được khuyến cáo nên đánh giá lại vị trí vào quý 3. Nếu mép bánh rau đã vượt quá lỗ trong hơn 15 mm thì liên quan với việc tăng khả năng rau tiền đạo khi thai đủ tháng.

- Đầu thai nhi có thể làm mờ mép dưới bánh rau và rau tiền đạo thành sau có thể không được đánh giá đúng khi siêu âm trên bụng.

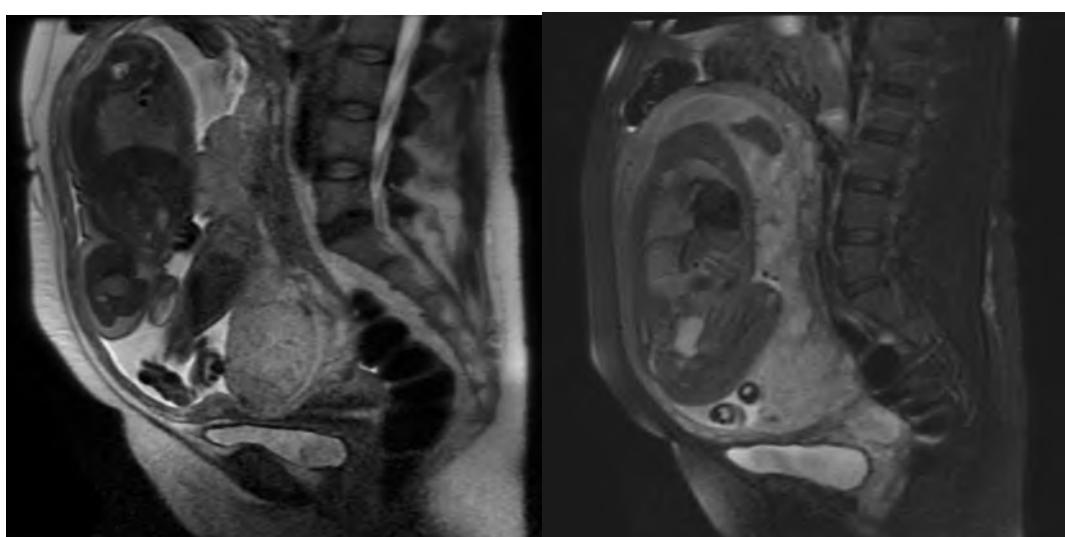
- Sử dụng TVS giúp chẩn đoán chính xác mà còn giúp định hướng xử trí cho thai phụ:

+ Khi khoảng cách giữa mép bánh rau với lỗ trong CTC là 20 mm sau tuần thai thứ 26, cần siêu âm lại một cách đều đặn phụ thuộc vào tuổi thai, khoảng cách từ mép lỗ trong CTC và đặc điểm lâm sàng chẳng hạn tình trạng chảy máu. Mέp bánh rau vượt quá lỗ trong khoảng cách hơn 20 mm ở bất kỳ thời điểm nào trong quý 3 là yếu tố dự đoán cao cho việc mổ lấy thai.

+ Khoảng cách mép – lỗ trong qua TVS sau tuần 35 có giá trị trong hướng xử trí. Nếu mép bánh rau nằm cách lỗ trong hơn 20 mm thì sản phụ được khuyên chuyển dạ sinh thường với khả năng thành công cao. Nếu khoảng cách đó từ 20 mm đến 0 mm thì càng tăng tỉ lệ mổ lấy thai, mặc dù chuyển dạ bằng đường âm đạo vẫn có thể tùy thuộc vào trường hợp lâm sàng.

+ Nhìn chung, qua siêu âm TVS mà bánh rau che lấp hoặc vượt quá lỗ trong CTC sau 35 tuần đều là chỉ định mổ lấy thai.

6.2 Chụp MRI: cũng dùng để xác định rau tiền đạo có độ chính xác cao nhưng hiện nay ít dùng do sự phát triển của siêu âm chẩn đoán, đặc biệt là TVS.



Hình 6.9 ảnh MRI xác định rau tiền đạo.

6.3 Soi bàng quang

Chỉ nên tiến hành khi có nghi ngờ rau cài răng lược đậm xuyên cơ bàng quang, hoặc bệnh nhân có biểu hiện đái máu.

VII. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

7.1 Rau bong non

Thường có kèm theo triệu chứng của hội chứng tiền sản giật – sản giật hay cao huyết áp.

Xuất huyết âm đạo có đặc tính là máu đen loãng, không đông. Tổng trạng của sản phụ thường không tương xứng với số lượng máu mất ra ngoài hoặc choáng dù lượng máu chảy ra ngoài ít. Sản phụ than đau bụng nhiều, tử cung co cứng, thai suy nhanh chóng.

7.2 Vỡ tử cung

Thường có triệu chứng dọa vỡ báo trước. Khi đã vỡ, tử cung không còn gì nữa, ngôi thai thay đổi, thai suy hoặc chết. Sản phụ bị choáng nặng có dấu hiệu của xuất huyết nội.

7.3 Các nguyên nhân khác

Một số nguyên nhân chảy máu từ cổ tử cung (viêm lộ tuyến, polyp, ung thư...), chảy máu âm đạo. Phân biệt khi thăm khám bằng mỏ vịt.

Trong khi chuyền dạ chẩn đoán phân biệt với đứt mạch máu dây rau, máu chảy ra đỏ tươi, thai suy rất nhanh.

VIII. BIẾN CHỨNG:

8.1 Biến chứng cho mẹ

Tử vong (ở Việt Nam 1,16%) phần lớn liên quan đến chảy máu tử cung và các biến chứng của rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa.

8.2 Biến chứng cho con

Thai nhi chậm phát triển trong tử cung (IUGR), sinh nhẹ cân (<2500 g).

Thiếu máu thai nhi.

Ngôi thai bất thường.

Hội chứng suy hô hấp sơ sinh.

Sanh non tháng: vì khả năng phải chấm dứt thai kì nếu tình trạng xuất huyết âm đạo trầm trọng xảy ra trước khi thai trưởng thành để cứu mẹ nên non tháng là một lý do chính làm tỉ lệ tử vong của con còn khá cao. Tỉ lệ tử vong của con trong rau tiền đạo kể cả con non tháng và đủ tháng là 30 - 40 %.

IX. ĐIỀU TRỊ RAU TIỀN ĐẠO

Trước một sản phụ có những triệu chứng lâm sàng khiến ta nghĩ đến rau tiền đạo, hướng can thiệp sẽ phụ thuộc vào tuổi thai, mức độ chảy máu và tình trạng chuyển dạ của sản phụ.

Phân nhóm bệnh nhân thành 2 nhóm:

Nhóm 1: sản phụ tình cờ phát hiện rau tiền đạo không có triệu chứng.

Nhóm 2: sản phụ có triệu chứng xuất huyết âm đạo.

9.1 Nhóm không triệu chứng

Với nhóm bệnh nhân này thì mục tiêu cần đặt ra là:

- Theo dõi thai kì như thế nào?
- Giảm nguy cơ chảy máu và sinh non
- Kết thúc thai kỳ vào thời điểm nào?

9.1.1 Theo dõi

Ở nhóm sản phụ không có triệu chứng xuất huyết âm đạo thì lý do vào viện thường là tình cờ phát hiện rau bám vị trí bất thường qua siêu âm định kì. Vì vậy trong khám thai định kì thì vấn đề khảo sát vị trí bánh rau cần được chú ý.

Siêu âm tầm soát định kì ở tuổi thai 20 tuần nên bao gồm cả vị trí của bánh rau, khuyến cáo của RCOG cũng chỉ ra tính chính xác và độ an toàn của siêu âm đầu dò âm đạo trong việc khảo sát vị trí bánh rau. Trường hợp nghi ngờ có rau bám thấp thì việc khảo sát lại về mặt hình ảnh có thể tiến hành lúc thai 36 tuần. Trường hợp nghi ngờ có rau tiền đạo thì các xét nghiệm hình ảnh cần được lặp lại lúc 32 tuần tuổi nhằm làm rõ cho chẩn đoán cũng như đưa ra hướng xử trí tiếp theo cho thai kỳ.

Tại thời điểm thai 32 tuần, khảo sát lại bằng siêu âm: nếu khoảng cách từ mép bánh rau đến lỗ trong cổ tử cung $\geq 20\text{mm}$ thì không có chỉ định theo dõi tiếp

bằng siêu âm. Nếu khoảng cách ấy < 20 mm thì cần thực hiện lại xét nghiệm hình ảnh lúc 36 tuần thai.

Theo guideline hướng dẫn chẩn đoán và xử trí rau tiền đạo của Oppenheimer năm 2007, sau tuần thai 35 thì giá trị của khoảng cách mép – lỗ trong qua TVS rất có giá trị trong hướng xử trí . Nếu mép bánh rau nằm cách lỗ trong hơn 20 mm thì sản phụ được khuyên chuyển dạ sinh thường với khả năng thành công cao. Nếu khoảng cách đó từ 20 đến 0mm thì càng tăng tỉ lệ mổ lấy thai, mặc dù chuyển dạ đường âm đạo vẫn có thể được tùy thuộc vào trường hợp lâm sàng.

9.1.2 Giảm nguy cơ chảy máu tái phát, sinh non

Việc chăm sóc trước sinh đặt ra là cần giảm nguy cơ chảy máu tái phát cũng như chuyển dạ sinh non.

- Chủ yếu vẫn là nghỉ ngơi, tránh vận động mạnh, tránh giao hợp.
- Hạn chế thăm khám âm đạo.
- Việc sử dụng thuốc giảm go tử cung có thể đặt ra, vì chưa có nhiều nghiên cứu đưa ra bằng chứng về lợi ích thật sự của giảm go tử cung trong điều trị dự phòng xuất huyết âm đạo ở sản phụ không triệu chứng. Một nghiên cứu của Bose và cộng sự (2011) khuyến cáo rằng nếu sử dụng thuốc giảm go tử cung thì chỉ nên sử dụng hạn chế trong 48h. Có thể sử dụng Spasmaverin 40mg (1 - 4 viên/ ngày) .
 - Nên sử dụng corticoid nhằm giúp thai nhi trưởng thành phổi.
 - Việc khâu vòng cổ tử cung nhằm hạn chế chảy máu, sinh non là không đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo trong thực hành lâm sàng.

9.1.3 Kết thúc thai kì vào thời điểm nào

Ở những sản phụ rau tiền đạo không triệu chứng thì khuyên nên kết thúc tuổi thai vào thời điểm 36 đến 37 tuần bằng phương pháp mổ lấy thai.

Chuyển dạ sinh thường đường âm đạo có thể đặt ra cho những trường hợp rau bám thấp, tuy nhiên trong quá trình theo dõi chuyển dạ có thể xé rộng màng về phí không có bánh rau đồng thời cần theo dõi tổng trạng cũng số lượng máu mất, tình trạng tim thai.

9.2 Nhóm bệnh nhân vào viện với triệu chứng xuất huyết

Đối với nhóm sản phụ này lúc nhập viện thì mục tiêu cần giải quyết đó là:

- Tình trạng huyết động mẹ như thế nào?
- Có chỉ định mổ lấy thai hay không?

9.2.1 Đánh giá huyết động và hướng xử trí

Nếu tình trạng mất máu trầm trọng: cần tiến hành hồi sức theo các bước ABCD, tiến hành thăm khám âm đạo và chuyển mổ cấp cứu.

Nếu tình trạng mất máu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình thì tùy vào tuổi thai mà có hướng xử trí tiếp:

- Tuổi thai < 36 tuần: kéo dài thai kì.
- Tuổi thai >=36 tuần: chấm dứt thai kì.

Nếu tình huống tiếp tục kéo dài thai kỳ, cần chú ý đến tình trạng thiếu máu của mẹ, mức độ trưởng thành phổi cũng như tình trạng thai nhi.

- Mẹ: điều trị thiếu máu, cần thiết có thể truyền máu, nghỉ ngơi tuyệt đối, giảm go tử cung.

- Con: đánh giá sức khỏe thai nhi bằng CTG, sử dụng corticoid trưởng thành phổi đặt ra với thai <=34 tuần.

Tiêu chuẩn xuất viện:

Chỉ định chấm dứt thai kì: (theo Charles Lockwood, 2014, management of placenta previa)

- Xuất huyết âm đạo, với CTG nhóm 2 không đáp ứng với hồi sức thai nhi.
- Xuất huyết đe dọa tính mạng mẹ.
- Chuyển dạ.

9.2.2 Chỉ định mổ lấy thai hay sinh ngả âm đạo

Đối với rau tiền đạo trung tâm, bán trung tâm thì nhìn chung chỉ định mổ lấy thai là tuyệt đối. Các trường hợp rau bám thấp có thể theo dõi sinh thường âm đạo, có xé rộng màng ối khi chuyển dạ, đồng thời theo dõi chặt tình trạng huyết động mẹ, tình trạng thai nhi, nếu có chảy máu nhiều ảnh hưởng toàn trạng mẹ hay khi có triệu chứng suy thai thì cần tiến hành mổ lấy thai ngay.

LIỆU PHÁP CORTICOID TRƯỚC SINH

I. SINH NON

Sinh non là biến chứng sản khoa gây bệnh và tử suất hàng đầu cho trẻ sơ sinh. Tỉ lệ sinh non ở Việt Nam gia tăng nhanh trong nhiều năm trở lại đây. Theo báo cáo của Bộ Y Tế, năm 2011, tỉ lệ trẻ sinh non/nhỏe cân chiếm 19% trong mô hình bệnh tật của trẻ sơ sinh; tỉ lệ tử vong sơ sinh chiếm 59% số tử vong trẻ dưới 5 tuổi và 70,4% tử vong ở trẻ dưới 1 tuổi.

1. 1 Định nghĩa

Sinh non là một cuộc chuyển dạ xảy ra từ tuần 22 đến trước tuần thứ 37 của thai kỳ tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng.

Có 3 mức độ sinh non :

- Sinh cực non : Khi trẻ sinh ra từ 22 1/7 tuần đến 276/7 tuần tuổi thai.
- Sinh rất non : Khi trẻ sinh ra từ 28 0/7 tuần đến 31 6/7 tuần tuổi thai.
- Sinh non : Khi trẻ sinh ra từ 32 0/7 tuần đến 36 6/7 tuần tuổi thai.

1.2 Dịch tễ học

	Số trẻ sinh non	Tỉ lệ %
Toàn thế giới	14.870.000	9,6
Châu Phi	5.047.000	11,9
Bắc Mỹ (Hoa Kỳ và Canada)	480.000	10,6
Châu Á	7.907.000	9,1
Châu Mỹ La tinh & Caribe	933.000	8,1
Úc/New Zealand	20.000	6,4
Châu Âu	466.000	6,2

1.3 Hậu quả của sinh non tháng và vấn đề trưởng thành phổi

1.3.1. *Hậu quả*

- Hội chứng suy hô hấp (RDS):

Là bệnh rối loạn hô hấp do phổi của trẻ sinh non chưa hoàn thiện. Lúc này phổi sẽ thiếu surfactant, một chất lỏng cho phép phổi mở rộng, giúp phế quản phổi không xẹp trong khi thở ra.

- Nhiễm trùng da:

Thường thấy nhất là chứng viêm da, hăm đỏ da, nhiễm trùng có mủ, nhiễm trùng rốn. Bệnh có thể khiến trẻ bị nhiễm trùng máu.

- Bệnh võng mạc trẻ sinh non (ROP):

Mạch máu võng mạc ở mắt là phần cuối cùng phát triển hoàn thiện cho đến khi thai nhi đủ tháng, nhưng ở nhiều đứa trẻ sinh non những mạch máu này không được phát triển hoàn thiện, sự phát triển bất thường này có thể dẫn đến những tổn hại của võng mạc và ảnh hưởng đến thị giác của trẻ.

- Xuất huyết trong não thất (IVH):

Trẻ sinh ra sớm hơn 10 tuần có nguy cơ cao nhất bị bệnh này. Do các mạch máu trong não của trẻ chưa phát triển đầy đủ, chúng rất mỏng và có nguy cơ đứt làm chảy máu vào khu vực chứa dịch lỏng (não thất).

- Bệnh vàng da:

Nếu vàng da ở trẻ sơ sinh không được chữa trị thì mức độ bilirubin rất cao trong máu có thể gây ra tổn thương não.

1.3.2 *Vấn đề trưởng thành phổi*

Hệ thống phổi là một trong những hệ thống trưởng thành cuối cùng của cơ thể người. Bởi vì hệ thống phổi chưa trưởng thành do sinh non đưa đến tình trạng thiếu oxy, dễ dẫn đến tử vong sơ sinh. Trong đó hội chứng suy hô hấp (RDS) là một biến chứng nặng và là nguyên nhân chính gây tử vong hoặc để lại di chứng ở trẻ sơ sinh non tháng. Suy hô hấp ở sơ sinh non tháng là hậu quả của sự thiếu surfactant, kém phát triển phổi về mặt giải phẫu học và sự thiếu trưởng thành của các cơ quan trợ giúp hô hấp khác. Sử dụng corticosteroids trước sinh là một trong những biện pháp nhằm giảm RDS ở trẻ sơ sinh non tháng.

1.4 Các giai đoạn phát triển của phổi

Vấn đề trưởng thành phổi và các chỉ số hóa sinh biểu thị cho sự trưởng thành phổi là điều đáng quan tâm của các bác sĩ sản khoa. Sự chưa trưởng thành đầy đủ về mặt hình thái cũng như chức năng phổi dẫn đến sự gia tăng đáng kể bệnh màng trong (RDS). Ngày nay, theo nhiều tác giả sự trưởng thành phổi có thể chia thành hai giai đoạn: giai đoạn phát triển cấu trúc, giai đoạn phát triển chức năng. Quá trình trưởng thành của phổi chủ yếu xảy ra trong thời kì mang thai. Hệ thống đường dẫn khí phân nhánh và hoàn thiện các khoang phế nang vào 3 tháng cuối của thai kỳ. Hệ thống surfactant gồm các phospholipid có tác dụng giảm sức căng bề mặt của các phế nang, ngăn chặn xẹp phổi, thường hoàn thiện trong 3 tháng cuối của thai kỳ và đạt trưởng thành vào khoảng tuần 36.

Bảng 1.1 Các giai đoạn trưởng thành phổi: (tóm tắt)

Các giai đoạn trưởng thành phổi		
Giai đoạn tuyến	6 – 16 tuần	Phé quản chính phân nhánh thành tiêu phé quản tận cùng..
Giai đoạn ống	16 – 26 tuần	Các phé quản tận cùng tiếp tục phân chia 2 hoặc nhiều hơn các tiêu phé quản hô hấp, và các tiêu phé quản tiếp tục phân chia thành 3 – 6 ống phế nang.
Giai đoạn các túi phế nang	26 tuần cho đến sinh	Các tiêu phé quản tận cùng phát triển hoàn thiện, cùng với sự phát triển của mạng lưới mao mạch. Trong giai đoạn này, vào khoảng tuần 20 thì bắt đầu biệt hóa tế bào II, chuẩn bị quá trình tổng hợp Surfactant.
Giai đoạn phế nang	8 năm sau sinh	Các phế nang tiếp tục phát triển hoàn thiện về mặt chức năng lỗn cấu trúc.

II. BỆNH MÀNG TRONG (Hyalin membrane disease)

2.1 Định nghĩa

Bệnh màng trong (HMD: Hyaline Membrane Disease) hay còn gọi Hội chứng suy hô hấp sơ sinh (RDS: Neonatal Respiratory Distress Syndrome) là một căn bệnh về đường hô hấp của trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ sinh non, mà phổi của chúng không thể tạo ra đủ surfactant-một chất cần thiết cho sự hoạt động bình thường của phổi.

Hội chứng suy hô hấp (RDS) là một rối loạn hô hấp ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh. RDS hiếm khi xảy ra ở trẻ sơ sinh đủ tháng. Các rối loạn thường gặp ở trẻ sinh ra sớm hơn từ 6 tuần trở lên so với ngày dự sinh.

Tại Hoa Kỳ, hội chứng suy hô hấp đã được ước tính xảy ra trong 20,000 - 30,000 trẻ sơ sinh mỗi năm và là một biến chứng trong khoảng 1% thai. Khoảng 50% số trẻ sơ sinh sinh ra ở 26 – 28 tuần có hội chứng suy hô hấp, 30% trẻ sơ sinh non sinh ra ở 30-31 tuần tuổi có tình trạng suy hô hấp này.

Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của hội chứng suy hô hấp tỷ lệ nghịch với tuổi thai của trẻ sơ sinh.

2.2 Yếu tố nguy cơ

Những yếu tố có thể làm tăng nguy cơ trẻ sơ sinh sẽ có hội chứng suy hô hấp:

- Sinh non: hầu hết các trường hợp RDS xảy ra ở trẻ sinh ra trước 28 tuần của thai kỳ. Phổi chưa trưởng thành, độ thẩm thấu của mao mạch phổi và màng phế nang tăng dễ gây phù ở tổ chức kẽ và lòng phế nang, tế bào máu, huyết tương, fibrin thoát mạch tràn vào phế nang. Sau khi dịch rút đi, fibrin và một số hồng cầu đọng lại trong lòng phế nang.

- Sang chấn trong khi sinh, đặc biệt là khi bị mất nhiều máu.

- Nhiễm trùng.

- Mẹ bị đái tháo đường.

- Ngạt: thai ngạt, các tế bào phế nang bị thiếu Oxy, dinh dưỡng tế bào kém nên sản xuất không đủ surfactant không tạo được sức căng bề mặt phế nang bị xẹp, trao đổi khí kém dẫn tới suy hô hấp.

- Mổ lấy thai trong trường hợp cấp cứu cũng là nguy cơ lớn đối với RDS.

2.3 Cơ chế bệnh sinh

Phổi được xem như một túi khí lớn trong đó có một số lượng khổng lồ các túi khí cực nhỏ gọi là phế nang. Phế nang là đơn vị chức năng quan trọng nhất của phổi. Tại đây sự trao đổi khí giữa cơ thể và môi trường bên ngoài được diễn ra. Khí Oxy sẽ từ môi trường đi vào mạch máu để được vận chuyển đến các tế bào. Khí carbonic được sinh ra trong quá trình chuyển hóa của cơ thể sẽ được thải ra ngoài. Theo hệ quả của định luật Laplace thì những phế nang nhỏ của phổi sẽ có khuynh hướng xẹp lại; trong khi đó những phế nang có kích thước lớn hơn sẽ gia tăng kích thước và đôi khi bị vỡ ra. Đó là do tác động của một lực vật lý gọi là sức căng bề mặt.

Bình thường phổi không bị xẹp theo quy luật vật lý này là nhờ có chất làm điều hòa sức căng bề mặt ở các phế nang có kích thước khác nhau. Đó là chất điện hoạt. Chất điện hoạt hay surfactant trong phổi có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt của của lớp bề mặt ngăn cách khí - dịch, ở đây là màng của phế nang, qua đó ngăn ngừa tình trạng xẹp phế nang trong thời kỳ thở ra. Sự thiếu hụt về lượng hoặc khiếm khuyết về chất của surfactant làm cho các phế nang trở nên kém ổn định và đây là yếu tố quyết định sự phát sinh của bệnh màng trong.

Surfactant là một lipoprotein phức tạp gồm 6 phospholipid và 4 apoprotein. Surfactant chứa 70 - 80% phospholipid, 8 - 10% protein, và 10% lipid trung tính, chủ yếu là cholesterol. Dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC), hoặc lecithin, có chức năng như các yếu tố cấu tạo đặc trưng cho phospholipid. Ngoài ra còn có Phosphatidylglycerol chiếm 4 - 15% thành phần của phospholipid. Sự thiếu hụt của thành phần chính là nguyên nhân thường gặp của bệnh màng trong. Tuy nhiên bệnh cũng có thể xuất hiện nếu có sự thiếu hụt hay rối loạn của thành phần phụ cũng như một số các apoprotein đặc hiệu.

Trong số 4 apoproteins, surfactant protein B (SP-B) và SP-C là 2 protein ký nước nhỏ tạo nên 2 - 4% khối lượng bề mặt. SP-B và SP-C cùng phổi hợp để tạo điều kiện hấp thụ nhanh chóng và lan rộng của DPPC như một lớp làm giảm sức căng lớp bề mặt ngăn cách khí - dịch phế nang trong cơ thể trong quá trình thở, do đó ngăn ngừa xẹp phổi.

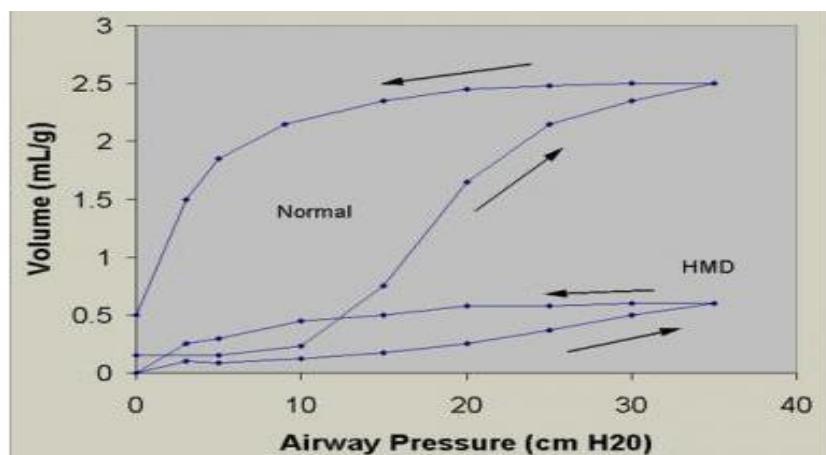
- Gen SP-B là trên nhiễm sắc thể số 2, ở dạng chính là 40 kd, được cắt bớt để trở thành một protein 8 kd trong các loại tế bào II trước khi vào " lamellar bodies" để kết hợp với phospholipid.

- Gen SP-C là trên nhiễm sắc thể số 8,22 kd, được xử lý với một protein 4 kd rất kỵ nước được kết hợp với lipid trong “lamellar bodies”.

- SP-A có trọng lượng phân tử lớn, ưa nước (tan trong nước). SP-A góp phần vào tính chất sinh lý của surfactant, chủ yếu bằng cách giảm sự ức chế protein qua trung gian chức năng của surfactant. Nó liên kết với nhiều vi khuẩn và virus, chẳng hạn như liên cầu nhóm B, *Staphylococcus aureus*, virus cúm, adenovirus, herpes simplex loại 1, và virus hợp bào hô hấp. SP-A tạo điều kiện cho sự thực bào của các mầm bệnh do các đại thực bào, giải phóng chúng ra khỏi đường hô hấp.

- SP-D cũng là một protein ưa nước có trọng lượng 43 kd, đó là một collectin với cấu trúc tương tự SP-A. Nó có một vùng giống collagen và một vùng glycosyl hóa nên có chức năng như một lectin.

Ở trẻ sinh non, hội chứng suy hô hấp phát triển vì khiếm khuyết tổng hợp và bài tiết surfactant dẫn đến xẹp phổi, thông khí-tưới máu (V/Q) bất cân bằng, và giảm thông khí, giảm oxy máu. Giảm oxy máu nặng và giảm tưới máu toàn thân do giảm cung cấp oxy dẫn đến nhiễm toan lactic do chuyển hóa kỵ khí. Giảm oxy máu và tình trạng nhiễm toan cũng do giảm tưới máu phổi, hậu quả của co mạch máu phổi, và của sự tiến triển trầm trọng thêm của shunt phải – trái qua ống động mạch, lỗ bầu dục, shunt chính tại phổi. Hình thành một màng gồm những tế bào ưa eosin lót các khoảng trống nhìn thấy được thường là những tiểu phế quản tận và các ống phế nang. Màng này (đặc trưng do đó có tên gọi bệnh màng trong), bao gồm lớp đệm fibrin có nguồn gốc từ máu và chứa các mảnh vỡ tế bào bong ra từ biểu mô bị tổn thương.



Hình 2.1 Đường cong phản ánh áp lực - thể tích phổi thu ở một trẻ sơ sinh bị bệnh màng trong (HMD).

Ở trẻ sinh non, hệ thống emzyme xúc tác sự tổng hợp surfactant bởi các phế bào type II (tế bào bụi) chưa hoàn chỉnh. Hệ thống men này chỉ hoạt động tốt khi thai đã được 34 đến 35 tuần. Do vậy những trẻ sinh non thường có nguy cơ cao phát sinh bệnh này.

Sự tiến triển của bệnh màng trong do sự tổng hợp surfactant bị tổn thương hoặc bị chậm lại và các chất bài tiết do một loạt các phản ứng làm bệnh càng trầm trọng trong nhiều ngày. Tổng hợp surfactant là một quá trình phức tạp phụ thuộc vào nhiều yếu tố như pH, nhiệt độ và sự tưới máu và có thể bị tổn thương do stress vì lạnh, giảm thể tích máu, giảm oxy máu và toan máu. Các yếu tố bất lợi khác như thở oxy có nồng độ cao và do hậu quả của chấn thương áp lực và chấn thương thể tích vì thông khí hỗ trợ, có thể gây ra sự tiết của các cytokine và chemokine và làm tổn thương tiếp màng lót biểu mô phế nang, làm giảm chức năng và sự tổng hợp surfactant. Sự tiết của các protein như là fibrin vào trong khoang phế nang làm trầm trọng thêm sự suy giảm surfactant do thúc đẩy sự bất hoạt surfactant. Suy giảm surfactant và các tình trạng kèm theo làm giảm độ đàn hồi của phổi dẫn đến giảm thông khí phế nang và mất cân bằng giữa thông khí và tưới máu.

2.4 Chẩn đoán

2.4.1 Lâm sàng

Các triệu chứng xuất hiện ngay sau sinh, vài giờ hoặc vài ngày. Diễn hình là trong vòng 6 giờ đầu. Trẻ đang thở bình thường thì đột ngột xuất hiện suy hô hấp:

Tím tái xuất hiện ngày càng tăng. Tím có thể ở đầu chi (tím ngoại biên), nếu nặng có thể tím trung tâm (tím cả niêm mạc môi miệng).

Thở nhanh > 60 lần/phút, trẻ quá non thậm chí thở chậm, thở rên. Co kéo cơ hô hấp rõ: rút lõm lồng ngực, cánh mũi pháp phồng.

Nghe phổi phổi: RRFN kém, lúc đầu từng vùng sau lan khắp cả hai trường phổi.

RL tim mạch: mạch nhanh >120 lần/phút.

Nếu không được điều trị, sau vài giờ: vật vã, ngạt thở, thở chậm cơn ngừng thở kéo dài. Trụy tim mạch và tử vong.

2.4.2 Cận lâm sàng

2.4.2.1 X quang

Các biểu hiện X quang đặc trưng bao gồm dạng hạt lưới lan tỏa, dạng kính mờ cỗ điển, ở cả hai phế trường cùng với hình ảnh cây phế quản chồng lên.

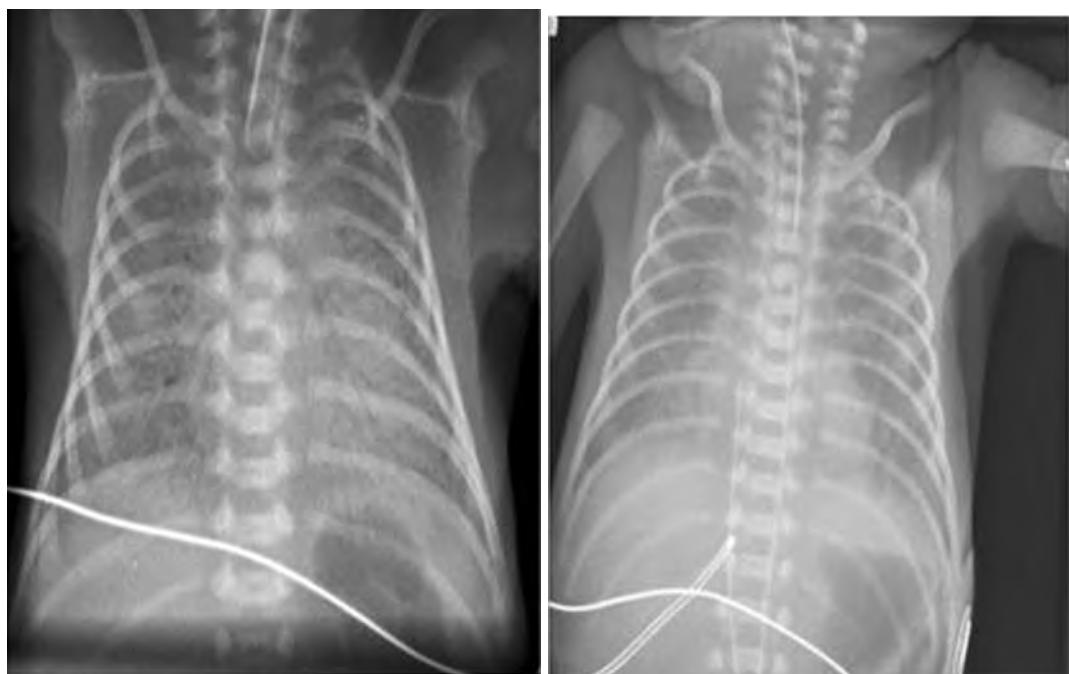
Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo X-quang: có 4 giai đoạn:

Giai đoạn I: nhu mô phổi có các hạt mịn biểu hiện xẹp phổi vi thể.

Giai đoạn II: Biểu hiện của giai đoạn + hình ảnh ứ khí cây phế quản, bờ tim còn phân biệt rõ với nhu mô phổi.

Giai đoạn III: Bóng tim không còn rõ hình dạng so với xung quanh, bờ tim bị xóa một phần.

Giai đoạn IV: Phim phổi là một hình mờ trắng xóa, không thể phân biệt tim với phổi.



Hình 2.2 Xquang của bệnh nhân bệnh màng trong

Sự phân giai đoạn hay phân độ bệnh màng trong thường chỉ thực hiện chính xác sau giờ thứ 6 của đờm sống. Trong những giờ đầu tiên, khi lượng dịch còn lại trong phổi sơ sinh chưa được hấp thu hết có thể gây nhầm với bệnh màng trong hoặc chính lượng dịch này làm bệnh màng trong được phân độ nặng hơn thực tế. Ngược lại, khi chụp X-quang sớm, một số trường hợp không nhìn thấy được biểu hiện xẹp phổi.

2.4.2.2 Đo khí máu động mạch

Rối loạn nghiêm trọng các chất khí trong máu:

- PaO₂ giảm nặng < 50 mmHg, PaCO₂ tăng > 70 mmHg.
- pH giảm < 7,3 (có trường hợp dưới 6,8).

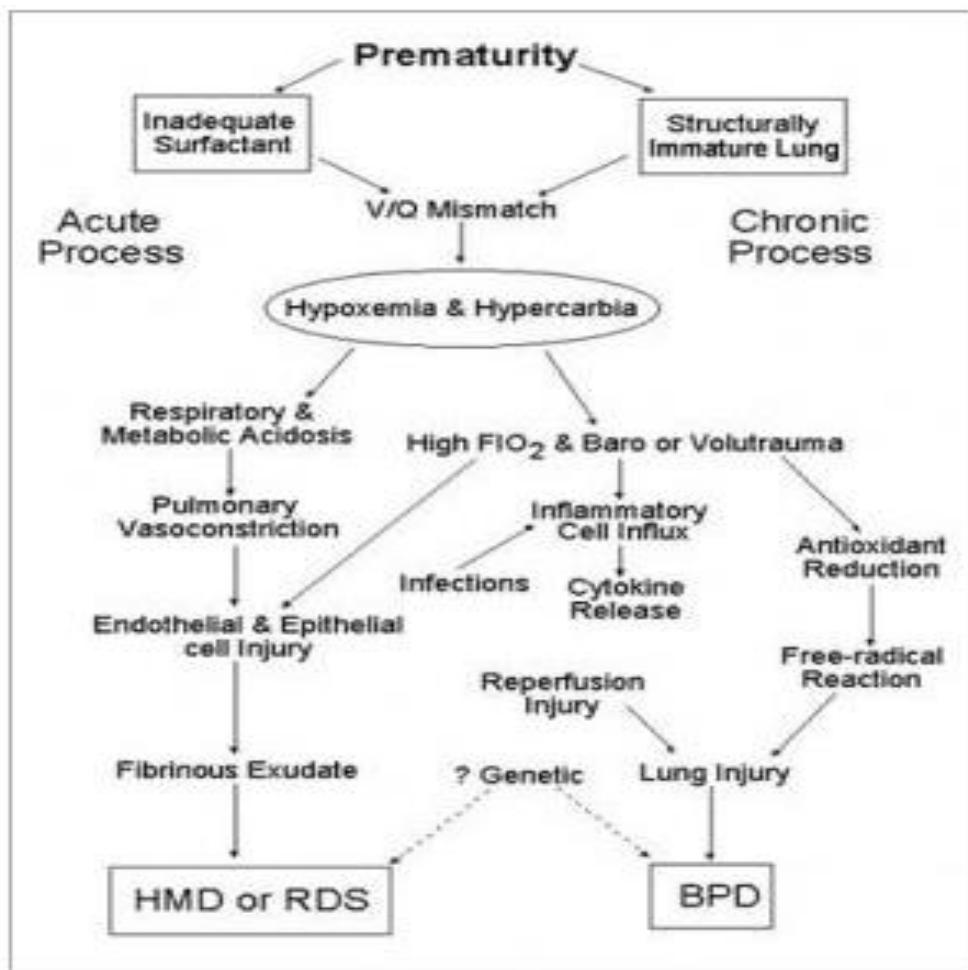
2.4.2.3 Siêu âm

Việc sử dụng siêu âm phổi trong chẩn đoán RDS thường xuyên được đề cập. Tuy nhiên, một nghiên cứu thí điểm mới đây của Liu và cộng sự đã gợi ý rằng siêu âm không những là một phương thức chính xác, đáng tin cậy mà còn nhanh chóng, dễ di chuyển và không nhiễm xạ. Trong 23 trẻ có hội chứng suy hô hấp, siêu âm phổi cho thấy độ nhạy 95,6%, độ đặc hiệu 94,4%, giá trị tiên đoán dương tính 91,6% và giá trị tiên đoán âm tính 97,1%.

2.5 Biến chứng:

Mặc dù có giảm tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng về biến chứng của hội chứng suy hô hấp nhưng vẫn có thể dẫn đến nhiều bệnh lý lâm sàng nặng. Biến chứng của hội chứng suy hô hấp bao gồm:

- Nhiễm khuẩn huyết
- Loạn sản phế quản phổi (BPD)
- Còn ống động mạch (PDA)
- Xuất huyết phổi
- Ngưng thở/nhip tim chậm
- Viêm ruột hoại tử (NEC)
- Bệnh võng mạc do sinh non (ROP)
- Tăng huyết áp
- Thất bại trong việc phát triển mạnh
- Xuất huyết não (xuất huyết não thất)



Hình 2.3 Sơ đồ phác thảo các bệnh lý của hội chứng suy hô hấp

2.6 Điều trị

2.6.1 Điều trị triệu chứng

Hạn chế tác động vào trẻ: bất kỳ những kích thích nào làm trẻ khóc điều có thể làm tăng shunt từ phổi sang trái và làm suy hô hấp thêm. Hạn chế tác động vào trẻ là một điều cần thiết nhưng trên thực tế trẻ vẫn phải chịu nhiều tác động bắt buộc.

Cung cấp Oxy: thường cung cấp qua hệ thống CPAP hoặc qua máy thở. Cần nhanh chóng và cẩn thận giảm nồng độ Oxy đưa vào khi áp lực riêng phần Oxy trong máu động mạch > 70 mmHg. Nồng độ Oxy trong khí thở vào cao và kéo dài có thể gây nên những tổn thương Oxy hóa cho phổi, gây xuất huyết võng mạc mắt...

Tuy nhiên nếu hạ đột ngột, trẻ có thể bị tím do co mạch phổi cũng như shunt phải - trái.

Thở CPAP qua đường mũi: CPAP có tác dụng ngăn ngừa xẹp phổi tiếp tục, tái huy động phế nang bị xẹp, tăng dung tích cản chúc năng, giảm công thở, là bước chuẩn bị cho điều trị surfactant thay thế, rút ngắn thời gian bị bệnh, giảm biến chứng.

Theo dõi khí máu, huyết áp, nhiệt độ.

2.6.2 Điều trị nguyễn nhân

Sự xuất hiện của điều trị surfactant đã làm giảm tỷ lệ tử vong do hội chứng suy hô hấp khoảng 50%.

Điều trị surfactant sớm ở trẻ sơ sinh non tháng rời nhanh chóng cho thở với áp lực dương (CPAP) liên tục sẽ làm giảm nhu cầu và thời gian thở máy, cải thiện tình trạng giảm thông khí phổi và tình trạng tử vong sau 28 ngày so với điều trị surfactant chọn lọc trong hội chứng suy hô hấp và thông khí. Trẻ sơ sinh có hội chứng suy hô hấp cần thông khí hỗ trợ khi $\text{FiO}_2 < 0,40$ và nên được điều trị surfactant càng sớm càng tốt, nhất là trong vòng 2 giờ sau khi sinh.

III. DỰ PHÒNG

3.1 Các test đánh giá trưởng thành phổi trong thai kì

- Hiện nay có 2 phương pháp dùng để đánh giá mức độ trưởng thành phổi:
 - (1) Xét nghiệm hóa sinh đo nồng độ của các thành phần trên bề mặt phổi.
 - (2) Kiểm tra sinh lý đánh giá hoạt động của phospholipid.

Bao gồm các test:

- (1) Tỉ lệ lecithin/sphingomyelin (L/S)
- (2) Tỉ lệ surfactant/albumin (TDx-FLM II)
- (3) Phosphatidylglycerol (PG)
- (4) Lamellar body count (Đếm số thể phiến mỏng)
- (5) Một số phương pháp khác.

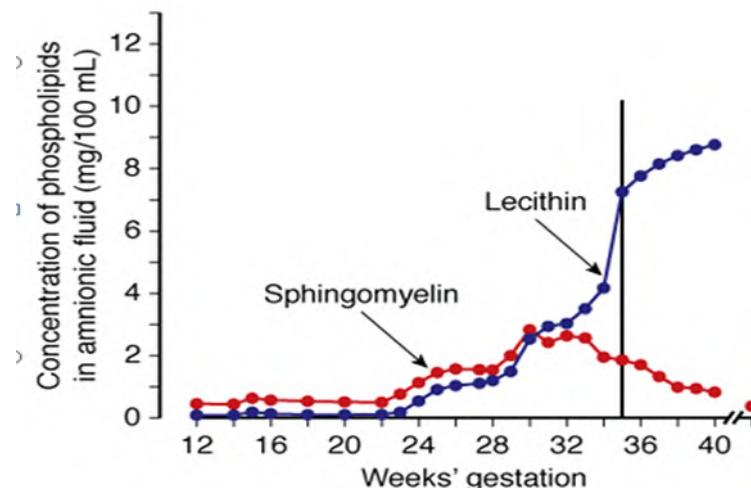
Bảng 3.1 Các test đánh giá trưởng thành phổi trong thai kì.

Xét nghiệm	Giá trị thể hiện mức độ trưởng thành phổi	Giá trị dự đoán phổi trưởng thành	Giá trị dự đoán phổi chưa trưởng thành	Nhược điểm
Lecithin/sphingomyelin (L/S)	≥ 2	95 - 100 %	33-50%	Tốn thời gian, xét nghiệm phức tạp. Kết quả bị ảnh hưởng bởi máu và phân su.
Surfactant/albumin (TDx- FLMII)	$\geq 55\text{mg/g}$ albumin	96 - 100 %	47-61%	Kết quả bị ảnh hưởng bởi máu và phân su.
Phosphatidylglycerol	Có mặt $>3\%$	95 - 100 %	23-53%	Kết quả bị ảnh hưởng bởi máu và phân su.
Đếm số thể phiến mỏng	30.000- 40.000	97 – 98 %	29-35%	Kết quả bị ảnh hưởng bởi thành phần máu.

(1) Tỉ lệ Lecithin/ Sphingomyelin (L/S)

Là một xét nghiệm nước ối dùng để đánh giá mức độ trưởng thành phổi của thai nhi được giới thiệu lần đầu tiên bởi Gluck và công sự và năm 1971.

Trong thai kì, nồng độ Lecithin và Sphingomyelin xấp xỉ bằng nhau cho đến 32 - 34 tuần, sau đó nồng độ Lecithin tăng đáng kể, trong khi nồng độ Shingomyelin hầu như vẫn giữ nguyên. Đo nồng độ Sphigomyelin để kiểm tra sự gia tăng tương đối Lecithin. Theo các ghi nhận của các nghiên cứu thực nghiệm thì tỉ lệ Lecithin/Sphingomyelin ≥ 2 thì nguy cơ suy hô hấp là cực thấp.



Hình 3.1 Đường cong Lecithin và Sphingomyelin biến đổi trong thai kì.

(2) Tỉ lệ Surfactant/abumin

Test này được thực hiện dựa trên nguyên tắc của huỳnh quang phân cực, sử dụng một máy đếm tế bào tự động để định lượng surfactant và abumin trong một mẫu nước ối. Đây là phương pháp đo trực tiếp Surfactant. Các nghiên cứu đã xác định ngưỡng đánh giá mức độ trưởng thành của phổi là 55 mg surfactant/1 g abumin. Giá trị > 55 mg/1g abumin được đánh giá phổi đã trưởng thành, còn giá trị < 40 mg/1g abumin được coi là phổi chưa trưởng thành. Còn các giá trị trong khoảng 40 – 54 thì không xác định được phổi đã trưởng thành hay chưa. Ưu điểm của phương pháp này là đơn giản, tự động, và kiểm tra nhanh chóng. Bên cạnh đó nhược điểm của nó là máu và phân su có thể làm ảnh hưởng đến quả xét nghiệm.

(3) Phosphatidylglycerol (PG)

Phosphatidylglycerol là một thành phần nhỏ của chất Surfactant. Nó bắt đầu tăng đáng kể trong nước ối khoảng ở tuần 35 của thai kì, vài tuần sau khi tăng Lecithin. Bởi vì PG làm tăng thành phần phospholipid trên bề mặt các phế nang, nên test này cũng dùng để đánh giá mức độ trưởng thành phổi. Xét nghiệm này thực hiện bằng phương pháp sắc kí lớp mỏng, khá phức tạp, và tốn thời gian.

(4) Đếm số thể phiến mỏng

Đây là phương pháp đo trực tiếp sự tổng hợp surfactant của phế bào II. Nếu giá trị $< 15.000/\text{microlit}$ thì đánh giá là phổi chưa trưởng thành. Còn các giá trị $> 50.000/\text{microlit}$ thì được xem là phổi đã trưởng thành. Tuy nhiên, chưa có một

ngưỡng tuyệt đối để dự đoán trưởng thành phổi, đối với các giá trị từ 30.000 – 40.000/microlit cũng được xem xét là phổi có trưởng thành.

(5) Một số phương pháp khác

- ✓ Mật độ quang

Đây là phương pháp đo gián tiếp các thể phiến mỏng, được thực hiện bằng cách đo mật độ quang nước ối ở bước sóng 650 nm. Nếu kết quả mật độ quang $>0,15$ được đánh giá phổi trưởng thành.

- ✓ Test sủi bọt (foam test)

Được Clement đưa ra dựa trên quan sát khả năng sủi bọt của nước ối, có nồng độ pha loãng dần trong môi trường ethanol. Dùng 5 ống nghiệm được đánh số từ I đến V.

MI	Ống I	Ống II	Ống III	Ống IV	Ống V
Nước ối ly tâm	1	0,75	0,5	0,25	0,2
Nước muối sinh lý	0	0,25	0,5	0,75	0,8
Ethanol	1	1	1	1	1

Lắc mạnh trong vòng 15 giây và đọc kết quả trong vòng 15 phút. Nếu sủi bọt bằng hoặc hơn 50% bề mặt ống nghiệm thì ống nghiệm đó được coi là dương tính.

- ✓ Nếu > 3 ống nghiệm đều dương tính thì gọi là test trưởng thành.
- ✓ Nếu chỉ có 2 ống nghiệm đầu tiên dương tính thì gọi là test còn nghi ngờ.
- ✓ Nếu chỉ có 1 ống nghiệm dương tính thì gọi là test chưa trưởng thành.

3.2 Liệu pháp corticoid trước sinh

3.2.1 Khái lược lịch sử

Ý tưởng xuất phát từ đâu?

Năm 1969, Liggins đã quan sát ở những con cừu sinh ra “non tháng”, nghĩa là từ 118 đến 123 ngày (thời gian đủ tháng ở loài này là 147 ngày) đã được tiêm ACTH, cortisol hay dexamethasone lúc còn bào thai. Những con cừu non này vẫn sống và khi giải phẫu ra thì ông thấy rằng phổi của chúng vẫn duy trì phần nào tình trạng giãn nở tốt. Bằng chứng của sự ổn định phế nang này đã đi ngược lại với nhận định trong một nghiên cứu trước đó của Brumley và cộng sự năm 1967. Ông này cho rằng trạng thái cân bằng của thể tích – áp lực và sức căng bề mặt phế nang thấp thường chỉ bắt đầu xuất hiện sau 125 ngày tuổi thai của loài cừu. Vì vậy, Liggins đã đặt ra giả thiết cho rằng glucocorticoids là nguyên nhân của quá trình giải phóng chất surfactant vào trong phế nang trước khi đủ tháng, có thể điều này liên quan đến một loại enzyme trong quá trình tổng hợp surfactant. Lemo và cộng sự cũng có những quan sát tương tự, ông nhận thấy những con cừu được sử dụng thuốc lúc hơn 100 ngày mang thai thì có sự gia tăng sự hiện diện của chất surfactant.

Trong nghiên cứu của Naeye và cộng sự (1971) trên đối tượng là 387 trẻ sơ sinh đã tử vong trong vòng 72 giờ sau sinh và được giải phẫu tử thi. Ông ghi nhận thấy trọng lượng trung bình của tuyền thượng thận ở những trẻ mắc bệnh màng trong thấp hơn 19% so với những trẻ không mắc bệnh lý này. Đồng thời, nhóm nghiên cứu cũng nhận thấy rằng ở những thai vô sọ có kèm thiểu sản vỏ thượng thận thì lượng thể ura acid (thể phiến mỏng) giảm chỉ còn một nửa so với những trẻ sơ sinh không có dị dạng này.

Những nghiên cứu trên đã gợi ý rằng sự gia tăng khả năng trưởng thành phổi có lẽ cũng diễn ra tương tự ở người. Xuất phát từ những quan sát và kết quả nghiên cứu trước đó thì Liggins và Howie đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng trên 282 phụ nữ mang thai được đánh giá chuyển dạ sinh non từ 24 đến 36 tuần và những sản phụ được chỉ định chấm dứt thai kỳ trước 37 tuần vì những biến chứng sản khoa. Trong đó nhóm can thiệp được tiêm bắp một mũi hồn hợp betamethasone phosphate và betamethason phosphate, trùm hợp có chỉ định chấm dứt thai kì trước 37 tuần sản phụ đó sẽ được tiêm mũi đầu tiên 3 ngày trước đó. Nếu sau 24 giờ kể từ mũi đầu tiên sản phụ vẫn chưa chuyển dạ thì sẽ được tiếp tục sử dụng một mũi tiêm tương tự.

Khi xem xét ở tất cả những trẻ sơ sinh, nhóm nghiên cứu nhận thấy rằng tỉ lệ tử vong chung giữa hai nhóm là tương tự, vào khoảng 3%. Tuy nhiên tỉ lệ tử vong chu sinh ở nhóm can thiệp là 6.4% thấp hơn so với nhóm nhunting là 18% và tỉ lệ tử vong sơ sinh sớm cung thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Hiệu quả của liệu pháp và thời gian kéo dài của liệu pháp đối với tỉ lệ mắc RDS ở những trẻ sơ sinh còn sống được biểu hiện ở bảng trên. Trong tất cả những trẻ sinh ra thì tỉ lệ mắc RDS ở nhóm có điều trị betamethasone chỉ khoảng 1/3 so với tỉ lệ đó ở nhóm chứng (9.0% so với 25.8%). Đồng thời có một sự khác biệt giữa nhóm trẻ được sinh ra sau 24 giờ ở nhóm can thiệp với nhóm chứng (4.3% so với 24.0%) và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê.

Như vậy những kết quả trên phần nào đã cho thấy được hiệu quả đáng kể và có bằng chứng khoa học rõ ràng về tác dụng của liệu pháp corticoid trước sinh đã phần nào làm giảm tỉ lệ tử vong của trẻ sinh non và làm giảm tỉ lệ mắc RDS, một nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ sơ sinh non tháng.

3.2.2 Chỉ định – chống chỉ định

Chỉ định: Tuổi thai từ 24 – 34 tuần. Dùng thuốc 1 đợt duy nhất.

- Thường quy cho thai 28 – 34 tuần.
- Thai 26 – 28 tuần: cân nhắc tùy trường hợp.

Chống chỉ định sử dụng Corticosteroid: không thể trì hoãn hoặc không nên trì hoãn chuyển dạ trong 48 giờ hay tuổi thai > 34 tuần hay tỉ lệ Lecithin/Sphingomyelin >2.

Thuốc, cách sử dụng và liều dùng:

- Betamethasone 12mg tiêm bắp 2 liều cách nhau 24 giờ.
- Hoặc Dexamethasone 6mg tiêm bắp 4 liều cách nhau 12 giờ.

❖ Theo một tài liệu của ACOG (2011), một số khuyến cáo của hiệp hội thực hành sản khoa đưa ra cụ thể những trường hợp áp dụng liệu pháp corticoid trước sinh đơn liệu trình, liệu trình cứu vãn và đa liệu trình: những sản phụ từ 24 đến 34 tuần tuổi có nguy cơ sinh non được khuyến cáo sử dụng liệu trình đơn corticoid trong 7 ngày. Cụ thể: những sản phụ có vỡ ối non (PROM) nên được áp dụng liệu trình đơn corticoid trước tuần 32 để giảm nguy cơ suy hô hấp, tử vong chu sinh và các bệnh lí khác. Hiệu quả của việc sử dụng corticoid sau 32-33 tuần chưa rõ, nhưng việc điều trị có thể đem lại một vài lợi ích, đặc biệt là khi có tình trạng phổi chưa trưởng thành. Chỉ có vài tài liệu ghi nhận hiệu quả của việc sử dụng corticoid ở thời điểm trước khi thai có thể tự sống được, và vì vậy không có hình thành khuyến cáo. Có thể cân nhắc sử dụng liệu trình đơn corticoid cứu hộ nếu lần điều trị trước đó đã trên 2 tuần, tuổi thai nhỏ hơn 32 tuần 6 ngày và dự đoán sản phụ có thể sẽ sinh trong tuần tới. Tuy nhiên không khuyến cáo việc chủ động sử dụng nhiều liệu trình

lặp lại (hơn 2 liệu trình) một cách thường quy. Vẫn cần các nghiên cứu sâu hơn về ưu và nhược điểm, liệu tối ưu và thời điểm thích hợp của liệu trình corticoid cứu hộ này.

❖ Khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 2015 :

Khuyến cáo	Độ mạnh khuyến cáo và chứng cứ giá trị
<p>1.0 Sử dụng corticosteroid trước sinh được khuyến cáo cho phụ nữ mang thai có nguy cơ sinh non từ 24 đến 34 tuần tuổi thai khi thỏa mãn các điều kiện sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuổi thai có thể được tính chính xác • Sinh non sắp diễn ra • Không có bằng chứng nhiễm trùng ở mẹ • Phương tiện chăm sóc chu sinh đầy đủ và có sẵn (đủ khả năng phát hiện và xử trí trong tình huống chuyển dạ sinh non) • Trẻ sơ sinh non tháng đủ điều kiện chăm sóc khi cần (phương tiện hồi sức, chăm sóc thân nhiệt, nuôi ăn, điều trị nhiễm trùng và nguồn oxy an toàn) 	<p>Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị trung bình về kết cục trẻ sơ sinh và chứng cứ giá trị thấp về kết cục ở mẹ</p>
<p>1.1 Đối với phụ nữ đủ điều kiện, liệu pháp corticosteroid trước sinh nên được áp dụng khi sinh non được dự báo xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi khởi đầu điều trị, bao gồm cả 24 giờ đầu</p>	<p>Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị thấp</p>
<p>1.2 Liệu pháp corticosteroid trước sinh được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai có nguy cơ cao sinh non, bất kể đơn thai hay đa thai</p>	<p>Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị thấp</p>

1.3 Liệu pháp corticosteroid trước sinh được khuyến cáo dùng cho phụ nữ mang thai bị ối non trên thai non tháng không có dấu hiệu nhiễm trùng	Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị trung bình về kết cục trẻ sơ sinh và chứng cứ giá trị thấp về kết cục ở mẹ
1.4 Liệu pháp corticosteroid trước sinh không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai bị nhiễm trùng ối sắp sinh non	Khuyến cáo tùy điều kiện dựa trên chứng cứ giá trị rất thấp
1.5 Liệu pháp corticosteroid trước sinh không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai có kế hoạch sinh mổ chủ động lúc thai 34 – 36 tuần tuổi thai	Khuyến cáo tùy điều kiện dựa trên chứng cứ giá trị rất thấp
1.6 Liệu pháp corticosteroid trước sinh được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai bị tăng huyết áp trong thai kì có nguy cơ sắp chuyển dạ sinh non	Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị trung bình về kết cục trẻ sơ sinh và chứng cứ giá trị thấp về kết cục ở mẹ
1.7 Liệu pháp corticosteroid trước sinh được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai có nguy cơ sắp vào chuyển dạ sinh non thai chậm tăng trưởng	Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị rất thấp
1.8 Liệu pháp corticosteroid trước sinh được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai bị đái tháo đường trước hoặc trong khi mang thai có nguy cơ sắp chuyển dạ sinh non, cần lưu ý kiểm soát tốt đường huyết của thai phụ trong quá trình điều trị	Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị rất thấp
1.9 Điều trị Betamethasone tiêm bắp hoặc Dexamethason tiêm bắp (tổng liều 24mg) đều được khuyến cáo trong liệu pháp corticosteroid trước sinh	Khuyến cáo mạnh dựa trên chứng cứ giá trị rất thấp

1.10 Khuyến cáo một liệu trình điều trị corticosteroid duy nhất, lặp lại trong trường hợp không sinh non trong vòng 7 ngày sau liệu trình đầu tiên và nguy cơ sinh non trong 7 ngày tiếp theo vẫn còn cao

Khuyến cáo tùy điều kiện
dựa trên chứng cứ giá trị trung bình về kết cục trẻ sơ sinh và chứng cứ giá trị thấp về kết cục ở mẹ

3.2.3 *Sự khác biệt giữa betamethasone và dexamethasone*

Betamethason và Dexamethason là những corticosteroid được nghiên cứu rộng rãi nhất và chúng được lựa chọn cho thúc đẩy trưởng thành phổi của thai nhi.

Betamethasone có 2 dạng: **betamethasone sodium phosphate** dạng dung dịch có thời gian bán hủy ngắn 36–54 giờ và **betamethasone acetate** dạng huyền dịch có thời gian bán hủy tương đối dài hơn. Các dạng của betamethasone thường được sử dụng kết hợp nhằm đạt được hiệu quả tối đa và giảm số lần tiêm thuốc cho mẹ.

Dexamethasone được sử dụng trong điều trị thường ở dạng **dexamethsone sodium phosphate** dung dịch, có thời gian bán hủy 36 - 72 giờ.

Cả 2 loại betamethasone và dexamethasone đều có thể qua được nhau thai và có hiệu quả tương đương nhau. Hai steroids này được sử dụng vì chúng ít bị chuyển hóa qua nhau thai bởi enzym 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase hơn. Ở liều này, ước tính khoảng 75 – 85% thụ thể corticosteroid bị chiếm giữ và có hiệu quả gần tối ưu trên thai nhi (Ballard 1975). Và trên liều này, nồng độ corticosteroids trong máu dây rốn bắt đầu gây những rối loạn sinh lý trẻ sau sanh.

Với trường hợp đa thai, một thử nghiệm lâm sàng cho thấy nồng độ betamethasone trong máu mẹ và cuống rốn tương tự nhau ở nhóm đơn thai và đa thai mặc dù theo lý thuyết đa thai có thể cần liều corticosteroids cao hơn để phát huy tối đa sự tiếp xúc của thai nhi. Tuy nhiên nghiên cứu này không so sánh kết quả lâm sàng. Một nghiên cứu khác về được động học cho thấy tương tự nhau ở hai nhóm đơn thai và đa thai.

Không ghi nhận sự giảm hiệu quả của liều corticosteroids trên phụ nữ quá cân ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), theo Gyamfi C 2010, nồng độ betamethasone trong máu mẹ và dây rốn tương đương ở nhóm phụ nữ bình thường và béo phì. Chưa có nghiên cứu nào xác định liều thấp hơn hoặc liều dựa trên cân nặng cho hiệu quả tương đương trong việc trưởng thành phổi thai nhi và tối thiểu hóa tác dụng phụ.

3.2.4 Lợi ích và tác hại và lựa chọn phác đồ:

Qua các nghiên cứu, xem xét tất cả những báo cáo có sẵn về an toàn và hiệu quả của Betamethason và Dexamethason, không tìm thấy bằng chứng khoa học đáng kể hỗ trợ cho việc khuyến cáo rằng: Betamethason nên được lựa chọn ưu tiên hơn Dexamethason hay ngược lại. Brownfoot và cộng sự (2008) đã báo cáo tổng quan hệ thống nhằm so sánh hiệu quả của 2 loại corticosteroids này dùng trước sinh ở các trường hợp sinh non tháng, kết quả cho thấy 2 loại corticosteroids có hiệu quả tương đương trong giảm suy hô hấp, xuất huyết não thất và tử vong sơ sinh non tháng. Tuy nhiên qua một nghiên cứu gián tiếp các ảnh hưởng của Betamethasone và Dexamethasone thì cho rằng Betamethasone giảm các nguy cơ xấu hơn.



Hình 3.2 Betamethasone và dexamethasone

Bảng 3.2 Nguy cơ khi sử dụng Betamethasone và Dexamethasone

	Betamethasone	Dexamethasone
RDS	0,57	0,7
IVH	0,27	0,6
Nhiễm khuẩn chu sinh	0,72	0,99
Tử vong sơ sinh	0,47	0,84
Thai lưu	0,8	0,95

Ngược lại, nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh trực tiếp hai loại thuốc, thì cho thấy không có khác biệt nhiều về tử vong chu sinh hay thay đổi hoạt động sinh lý của cả 2 loại thuốc. Bên cạnh đó, Cochrane nghiên cứu có sự giảm xuất huyết não thất khi điều trị bằng Dexamethason. Ngoài ra, một nghiên cứu quan sát đã báo cáo rằng, các kết quả bất lợi về thần kinh, ít gặp hơn ở những trẻ em 17 - 22 tháng sau khi điều trị bằng Betamethason. Những dữ liệu này mâu thuẫn và bị hạn chế nên đã không được coi là đủ mạnh để khuyến cáo một phác đồ steroid vượt hơn một phác đồ steroid khác.

Tóm lại, những lợi ích và tác dụng của Betamethasone và Dexamethasone:

Bảng 3.3 lợi ích và tác dụng của Betamethasone và Dexamethasone

Thuốc	Tác dụng chung	Tùng thuốc
Betamethasoen	Giảm tình trạng suy hô hấp, xuất huyết não thất, tử vong sơ sinh non tháng.	Giảm các nguy cơ xấu, ít gặp các bất lợi thần kinh, hơn Dexamethasone.
Dexamethasone		Giảm tỉ lệ xuất huyết não thất hơn Betamethone.

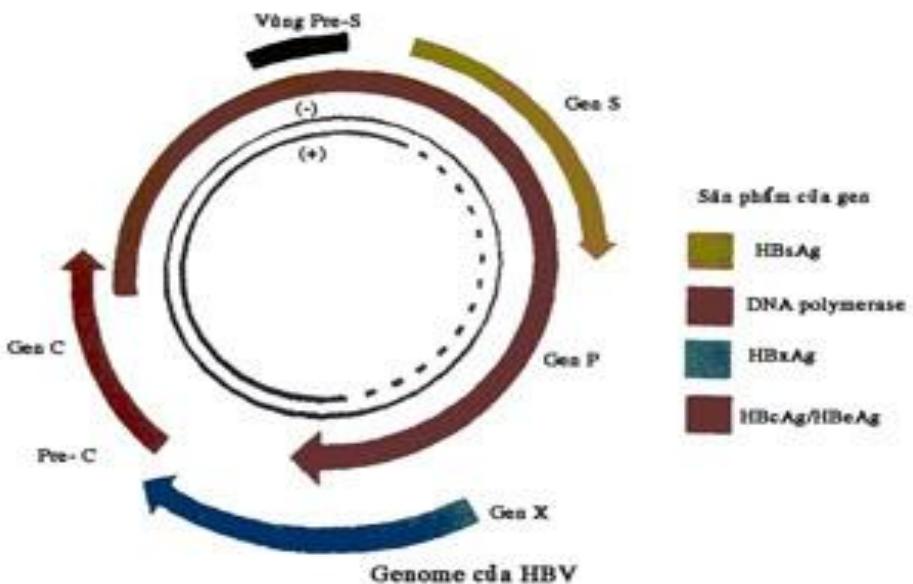
VIÊM GAN SIÊU VI B VÀ THAI NGHÉN

I. CẤU TẠO VÀ CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA HBV (Hepatitis B Virus)

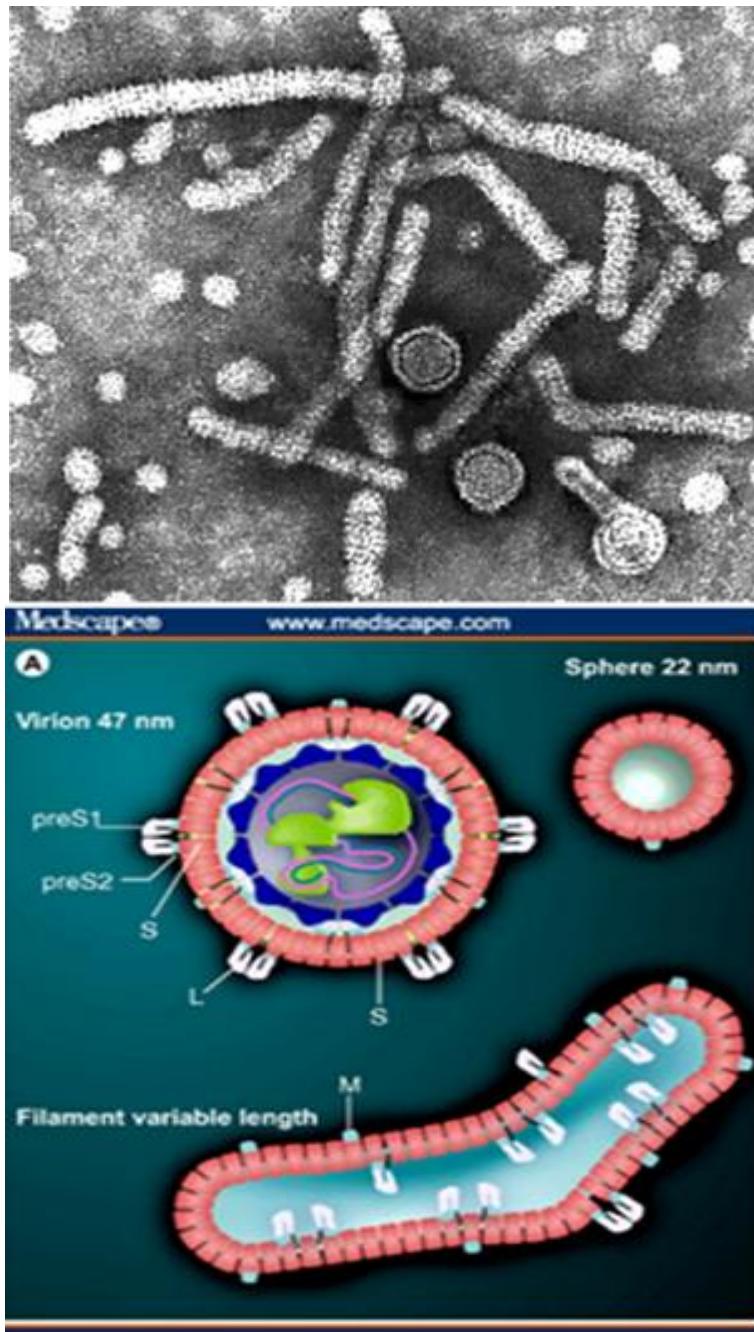
1.1 Cấu tạo của HBV

- HBV thuộc họ Hepadnaviridae, có cấu trúc DNA.
- Genome: 1 phân tử AND vòng, 2 sợi, có ít nhất 9 genotype (A-I) trong đó các kiểu genotype thường gặp ở Việt Nam là B và C.
 - Genome AND dạng vòng 2 chuỗi gồm 1 chuỗi dài và 1 chuỗi ngắn, mang 4 đoạn gen chính:
 - + Đoạn tiền S và S chủ yếu mã hóa cho protein của vỏ.
 - + Đoạn gen C mã hóa cho HBcAg và HBeAg.
 - + Đoạn gen P mã hóa cho AND polymerase.
 - + Đoạn gen X mã hóa cho 1 protein chức năng hoạt hóa chéo.

Ở giai đoạn nhân đôi, HBV tồn tại trong huyết thanh dưới 3 dạng cấu trúc là virion hoàn chỉnh, cấu trúc hình cầu và cấu trúc hình sợi. Vỏ ngoài của HBV có thể tìm thấy trong huyết thanh bệnh nhân ở dạng hình cầu 22 nm và dạng hình sợi.



Hình 1.1 Cấu tạo virus HBV.

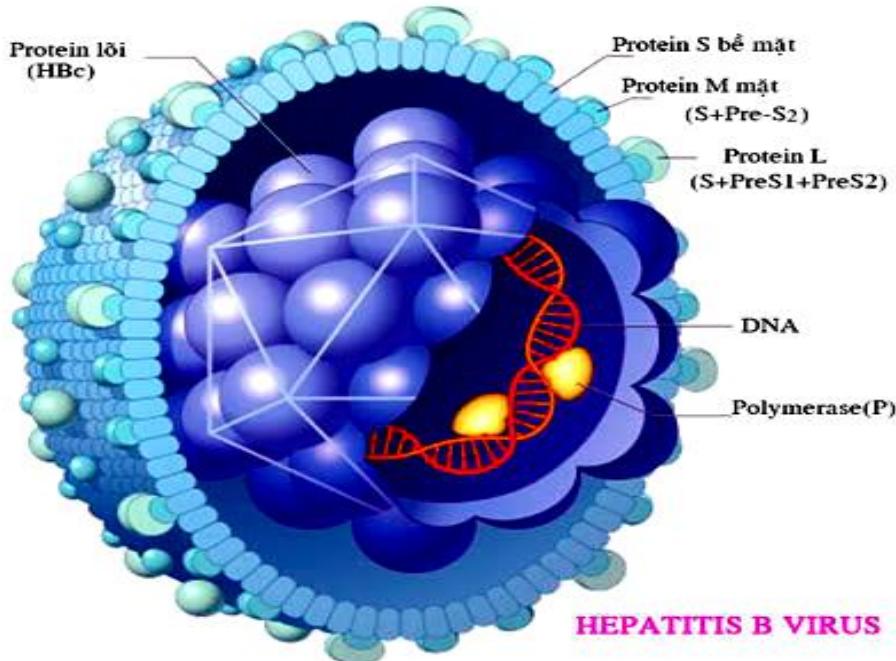


Hình 1.2 3 dạng cấu trúc của HBV trong huyết thanh.

Virion hoàn chỉnh bao gồm:

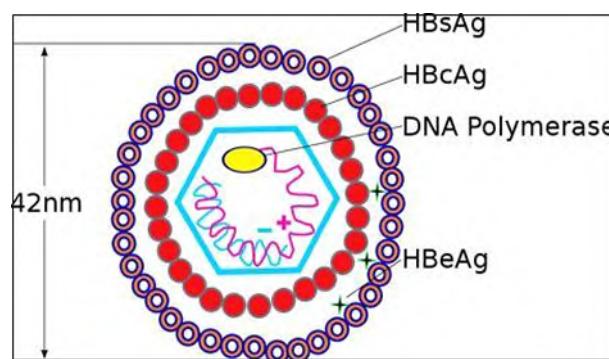
- + Lớp vỏ bọc bên ngoài lipoprotein chứa 3 dạng kháng nguyên bì mặt (HBsAg) là Pre-S1, Pre-S2, S.

+ Phần lõi bên trong là nucleocapsid đối xứng hình khối kích thước 27nm, bì mặt mang kháng nguyên lõi HBcAg bên trong chứa AND polymerase, AND của virus và một protein hòa tan mang tính kháng nguyên là HBeAg.



Hình 1.3 Cấu trúc của 1 virion.

- HBV có 3 loại kháng nguyên: kháng nguyên bì mặt HbsAg, kháng nguyên lõi HbcAg, kháng nguyên HbeAg.



Hình 1.4 Sơ đồ cấu trúc viêm gan B virus.

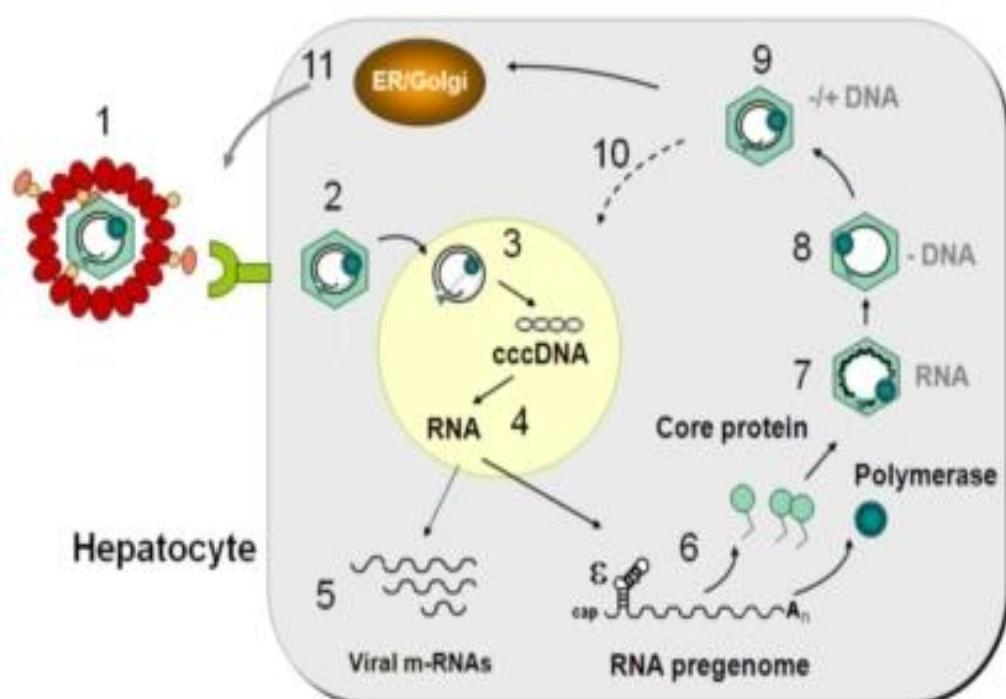
- Bệnh nhân bị viêm gan do HBV hay người lành mang HbsAg đều có khả năng truyền bệnh. Đường lây bệnh: chủ yếu qua truyền máu và các sản phẩm của máu, đường tiêm chích ...

- Ngoài ra đường sinh dục, nhau thai cũng chiếm vị trí quan trọng. Lây truyền mẹ-con có thể xảy ra trong tử cung, khi sinh, hoặc sau khi sinh. Hiệu quả bảo vệ cao (95%) của việc tiêm chủng cho trẻ sơ sinh gợi ý rằng hầu hết nhiễm xảy ra khi sinh, khi dịch tiết trong óng đẻ của mẹ tiếp xúc với niêm mạc của trẻ.

1.2 Cơ chế xâm nhập và chu trình nhân lên của HBV

Sau khi vượt qua hàng rào ngăn chặn sự xâm nhiễm của cơ thể HBV sẽ di chuyển tới tế bào gan. Cấu trúc đặc biệt của HBV cho phép xâm nhập và đưa vật chất di truyền của mình vào và tái bản bên trong tế bào gan. Khả năng xâm nhập vào tế bào gan do các phân tử protein bì mặt HBsAg thực hiện.

Tế bào gan là tế bào đích đối với virus viêm gan B, để có thể sinh sôi và phát triển trong cơ thể vật chủ thì HBV phải xâm nhập vào tế bào gan. Sự xâm nhập này xảy ra theo các bước sau:



Hình 1.5 Chu trình nhân lên của HBV.

(1) Phần vỏ của HBV bám vào màng tế bào gan nhờ sự nhận biết của thụ thể trên màng tế bào gan, sau đó virion hòa nhập với protein màng của tế bào gan và xâm nhập vào tế bào gan.

(2) Sau khi vào tế bào chất, chỉ có phần lõi chứa DNA và men DNA polymerase đi vào nhân tế bào gan.

(3) Tại nhân tế bào gan, DNA được sửa chữa để tạo thành DNA vòng khép kín (covalently-close circular DNA = cccDNA).

(4) cccDNA được xem là khuôn để sao chép RNA của virion.

(5) mRNA được giải mã tạo thành các protein của virion (protein lõi, polymerase, protein X, protein bì mặt virion trong tế bào chất).

(6) Protein lõi (core protein) bao bọc RNA tiền genome (RNA pregenome) và men polymerase tạo thành capsid (7).

(8,9) RNA tiền genome sẽ sao chép ngược thành DNA.

(10) Capsid chứa DNA mới được tổng hợp này có thể phóng thích DNA vào nhân tế bào gan để tạo thành cccDNA hay (11) sẽ được ghép thêm phần vỏ bọc trong mạng lưới nội bào (endoplasmic reticulum = ER) và thể Golgi sau đó phóng thích ra khỏi tế bào gan dưới dạng virion hoàn chỉnh.

II. ẢNH HƯỞNG CỦA HBV LÊN THAI KỲ

Viêm gan siêu vi B là bệnh viêm gan gây ra do virus HBV. Bệnh có 2 thể viêm gan cấp tính và mạn tính. Cả 2 thể đều có thể gây những ảnh hưởng nhất định đến thai kỳ.

2.1 Ảnh hưởng của viêm gan B cấp lên thai kỳ

Viêm gan B cấp là nguyên nhân phổ biến nhất của vàng da trong thai kỳ (các nguyên nhân khác bao gồm các bệnh gan cấp tính liên quan đến thai kỳ như gan nhiễm mỡ cấp tính của thai kỳ, HELLP và ứ mật trong gan của thai kỳ).

Việc nuôi dưỡng thai nhi sẽ ảnh hưởng, trước hết là quá trình hấp thụ dinh dưỡng, nhiễm HBV cấp tính trong thai kỳ có nguy cơ làm tăng tỷ lệ thấp cân khi sinh và sinh non ở trẻ.

Đồng thời, nhiễm HBV cấp tính xảy ra sớm trong thai kỳ có liên quan đến tỷ lệ lây truyền chu sinh khoảng 10%, tỷ lệ tăng lên đáng kể nếu nhiễm trùng cấp tính xảy ra vào gần khi sinh lên tới khoảng 60%.

Ngoài ra, người mẹ cũng dễ mắc các bệnh truyền nhiễm khác.

Nhiễm virus HBV cấp trong thai kỳ thường không nghiêm trọng và không liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong hoặc tăng khả năng sinh quái thai. Bởi vậy, nhiễm HBV trong thai kỳ không cần phải cân nhắc đình chỉ thai nghén.

2.2 Ảnh hưởng của viêm gan B mạn lên thai kỳ

Không có mối liên hệ chắc chắn nào giữa HBV mạn tính và sự xuất hiện các bệnh khác trong thai kỳ. Mối liên quan có thể có là giữa HBV mạn tính và đái tháo đường thai nghén. Tuy nhiên, dữ liệu bị trộn lẫn và mâu thuẫn, và cường độ của mối liên quan này là không rõ ràng.

Phụ nữ nhiễm viêm gan B mạn không có bệnh gan tiến triển thường dung nạp tốt việc mang thai. Tuy nhiên, bệnh nhân đôi khi xuất hiện đợt bùng phát viêm gan. Nếu người mẹ tái phát các đợt viêm gan cấp sẽ dẫn đến tình trạng chức năng gan bị suy giảm nhiều hơn, có thể dẫn đến biến chứng nặng nhất của viêm gan là:

+ Teo gan.

+ Mất các yếu tố đông máu, hoặc làm cho băng huyết không cầm được khi sảy thai hoặc trong quá trình chuyển dạ sinh đẻ.

+ Mất khả năng chống độc nên dẫn đến hôn mê do nhiễm độc gan.

→ Cần theo dõi sát những người mẹ có HBsAg dương tính. Nên xét nghiệm sinh hóa gan 3 tháng/lần khi mang thai và 6 tháng/lần sau khi sinh. Có thể xét nghiệm HBV DNA đồng thời hoặc khi có ALT tăng.

Mang thai được coi là một tình trạng dung nạp miễn dịch và có liên quan với nồng độ cao của corticosteroid tuyến thượng thận với sự điều hòa hoạt động các cytokine tham gia đáp ứng miễn dịch. Điều này có khả năng làm tăng HBV trong máu, mặc dù hầu hết các nghiên cứu thấy nồng độ HBV DNA vẫn ổn định trong khi mang thai. Mức ALT có xu hướng tăng vào cuối thai kỳ và trong giai đoạn sau sinh ở phụ nữ bị nhiễm HBV mạn tính.

Những thay đổi về miễn dịch học trong thời gian mang thai và sau khi sinh có liên quan đến các đợt bùng phát viêm gan (bao gồm cả mất bù gan), mặc dù các đợt bùng phát (nhất là khi có di chứng lâm sàng nghiêm trọng) thường như ít gặp. Trong giai đoạn sau sinh, các đợt bùng phát có thể liên quan đến phục hồi miễn dịch (một tình trạng tương tự với đợt bùng phát về mặt miễn dịch học). Những đợt bùng phát này đã được mô tả sau khi ngừng corticoid ở những bệnh nhân HBV mạn tính.

không mang thai. Chưa xác định được yếu tố tiên đoán đợt bùng phát HBV trong thai kỳ.

Những đợt bùng phát liên quan đến chuyển đảo huyết thanh HBeAg chiếm khoảng 12 đến 17% bệnh nhân, một tỷ lệ tương tự như ở những bệnh nhân không mang thai. Vẫn còn chưa rõ yếu tố tiên đoán chuyển đảo huyết thanh HBeAg ở những bệnh nhân có đợt bùng phát. Bằng chứng còn hạn chế cho thấy chuyển đảo huyết thanh là không liên quan đến tuổi của người mẹ, số lần sinh, hoặc sự hiện diện của đột biến tiền lõi (precore) hoặc đột biến gen khởi động lõi phía nền.

III. CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN VIÊM GAN B TRONG THAI NGHÉN

Bảng 3.1 Các xét nghiệm dấu ấn virus viêm gan B

Các dấu ấn virus	Kết quả	Ý nghĩa
HbsAg (định lượng)	+	Kháng nguyên bề mặt, phản ánh có nhiễm HBV.
Anti-HBs	+	Kháng thể của kháng nguyên bề mặt, xuất hiện ở thời gian lui bệnh, khỏi bệnh.
Anti-HBc	+	Kháng thể của kháng nguyên nhân của HBV, anti-HBc IgM xuất hiện trong đợt cấp, anti-HBc IgG xuất hiện trong tổn thương gan mạn tính, xơ gan hoặc trong giai đoạn khỏi bệnh.
HBeAg	+	Phản ánh tình trạng virus đang nhân lên.
Anti-HBe	+	Có kháng thể kháng HBeAg.
HBV DNA	+	Định lượng được khi virus đang nhân lên.

- Anti-HBc IgG và anti HBs → Tiền sử có nhiễm HBV đã khỏi.
- Anti-HBc IgG và HBsAg → Nhiễm HBV mạn tính.
- Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học: ALT, AST, men gan, Bilirubin, Creatinin, Albumin máu, công thức máu, đông máu cơ bản.

- Siêu âm gan: phát hiện tính chất, kích thước của gan, tình trạng xơ gan, chẩn đoán loại trừ u gan.

- Sinh thiết gan: tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định và mức độ viêm của gan.

IV. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH VIÊM GAN B CẤP

Bảng 4.1 Chẩn đoán các thể viêm gan B cấp.

	LÂM SÀNG	CLS
THỂ VÀNG DA ĐIỀN HÌNH	<ul style="list-style-type: none"> - Có tiền sử truyền máu hay các chế phẩm của máu, tiêm chích, quan hệ tình dục không an toàn trong khoảng từ 4 tuần đến 6 tháng. - Có thể có các triệu chứng chán ăn, mệt mỏi, vàng da, tiêu ít sẫm màu, đau tức vùng gan, nôn, buồn nôn, phân bạc màu... 	<ul style="list-style-type: none"> - AST, ALT tăng cao (thường tăng trên 5 lần so với giá trị bình thường). - Bilirubin tăng cao, chủ yếu là bilirubin trực tiếp. - HBsAg (+) hoặc (-) và anti-HBc IgM (+).
THỂ KHÔNG VÀNG DA	<ul style="list-style-type: none"> - Có thể có mệt mỏi, chán ăn, đau cơ. 	<ul style="list-style-type: none"> - AST, ALT tăng cao. - Anti-HBc IgM (+) và HBsAg(+/-).
THỂ VÀNG DA KÉO DÀI	<ul style="list-style-type: none"> - Có các triệu chứng lâm sàng giống như thể điển hình, kèm theo có ngứa. Tình trạng vàng da thường kéo dài trên 6 tuần, có khi 3-4 tháng. 	<ul style="list-style-type: none"> - AST, ALT tăng cao. - Bilirubin tăng cao, chủ yếu là bilirubin trực tiếp. - HBsAg (+) hoặc (-) và anti-HBc IgM (+).
THỂ VIÊM GAN TỐI CẤP	<ul style="list-style-type: none"> - Người bệnh có biểu hiện suy gan cấp kèm theo các biểu hiện của bệnh lý não gan. 	<ul style="list-style-type: none"> - AST, ALT tăng cao. - Bilirubin tăng cao, chủ yếu là bilirubin trực tiếp. - HBsAg (+) hoặc (-) và anti-HBc IgM (+). - Thời gian đông máu kéo dài, giảm tiểu cầu.

V. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH VIÊM GAN B MẠN

5.1 Lâm sàng

Thời kì ủ bệnh: trung bình 2 - 4 tuần, nhiễm virus xảy ra ở bất kì giai đoạn nào của thai kì. Trong thời gian ủ bệnh thường không có triệu chứng đặc hiệu. Nếu có chỉ là mệt mỏi chán ăn, buồn nôn hay nôn, dễ nhầm với triệu chứng nghén.

Thời kì phát bệnh: khi có triệu chứng thì bệnh đã nặng, dấu hiệu lâm sàng rõ rệt. Mệt mỏi, chán ăn, sụt cân, đau vùng gan, hay vùng thượng vị, buồn nôn, sốt. Nước tiểu ít dần, màu vàng sẫm, vàng da vàng mắt, ngứa toàn thân hay gấp (75%). Gan to, ấn đau vùng gan.

5.2 Cận lâm sàng

- HBsAg (+) > 6 tháng hoặc HBsAg (+) và anti-HBc IgG (+).

- AST, ALT tăng từng đợt hoặc liên tục trên 6 tháng.

- Có bằng chứng tổn thương mô bệnh học tiến triển, xơ gan (được xác định bằng sinh thiết gan hoặc đo độ dày hồi gan hoặc Fibrotest hoặc chỉ số APRI) mà không do nguyên căn khác.

VI. TIÊU CHUẨN ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN

Chỉ định điều trị kháng virus cũng giống như đối với bệnh nhân không có mang thai, tùy thuộc vào nồng độ HBV DNA, tình trạng HBeAg và mức độ hoạt động hoặc giai đoạn của bệnh gan. Chỉ định điều trị khi:

- ALT tăng trên 2 lần giá trị bình thường hoặc có bằng chứng xác nhận có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan bất kể ALT ở mức nào.

Và:

- HBV-DNA $\geq 10^5$ copies/ml (20.000 IU/ml) nếu HBeAg (+).

Hoặc:

- HBV-DNA $\geq 10^4$ copies/ml (2.000 IU/ml) nếu HBeAg (-).

Tuy nhiên, có những lưu ý quan trọng sau đối với phụ nữ có khả năng mang thai:

- Những người bệnh gan nhẹ đang dự tính lập gia đình trong tương lai gần có thể lựa chọn trì hoãn việc điều trị và theo dõi cho đến khi hoàn thành việc lập gia đình.

- Những người lựa chọn điều trị trước khi mang thai có thể chọn interferon peg hóa vì thời gian điều trị có giới hạn (48 tuần), với điều kiện dùng biện pháp tránh thai trong khi điều trị. Nếu thích dùng thuốc tương tự nucleoside thì tenofovir có thể là một lựa chọn tốt, mặc dù còn ít kinh nghiệm ủng hộ tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai, và nguy cơ kháng thuốc là thấp. Bệnh nhân có thai khi đang điều trị kháng virus cần thông báo ngay cho bác sĩ. Cần thảo luận về nguy cơ và lợi ích của việc tiếp tục điều trị. Tiếp tục điều trị có thể có nguy cơ cho thai nhi, trong khi ngừng điều trị có thể gây ra nguy cơ viêm gan bùng phát cho bà mẹ. Có thể xem xét ngừng điều trị cho người phụ nữ không có xơ gan. Một lựa chọn khác là ở những phụ nữ dùng entecavir hay adefovir (cả hai thuốc đều được FDA xếp loại C trong thai kỳ), có thể tiếp tục điều trị nhưng chuyển sang thuốc kháng virus có nguy cơ sinh quái thai tương đối thấp (như telbivudine và tenofovir, được FDA xếp loại B) hoặc có độ an toàn đáng kể trên người (lamivudine hoặc tenofovir). Những phụ nữ này cần được theo dõi chặt chẽ trong thời gian chuyển tiếp để đảm bảo úc chế virus, và nếu dùng lamivudine hoặc telbivudine thì đảm bảo chuyển về entecavir hay tenofovir sau khi sinh để giảm tối đa nguy cơ kháng thuốc.

VII. ĐIỀU TRỊ

7.1 Phác đồ điều trị viêm gan B trong thai kì của Bộ Y Tế 2014

- Đối với phụ nữ đang mang thai phát hiện mắc viêm gan vi rút B mạn:

+ Nếu có thể trì hoãn điều trị thì trì hoãn và theo dõi sát triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

+ Nếu phải điều trị: dùng thuốc TDF, trong 3 tháng cuối thai kỳ có thể dùng thuốc TDF hoặc LAM.

- Đối với phụ nữ đang điều trị viêm gan vi rút B mạn tính muốn có thai: nếu đang dùng thuốc ETV thì ngừng thuốc ETV trước khi có thai 2 tháng và chuyển sang dùng thuốc TDF.

- Đối với phụ nữ đang điều trị viêm gan vi rút B mạn tính thì mang thai: dùng thuốc TDF, trong 3 tháng cuối thai kỳ có thể dùng thuốc TDF hoặc LAM.

7.2 Theo WILLIAM

- Ở những bà mẹ có nguy cơ cao mà xét nghiệm huyết thanh âm tính thì có thể sử dụng vaccin kháng virus trong thai kì với hiệu quả tương đương với những phụ nữ trưởng thành không có thai (Stewart 2013).

- Để giảm nguy cơ theo chiều dọc truyền virus HBV từ mẹ có tải lượng virus HBV DNA cao một số phác đồ kháng vius có khuyến cáo: lamivudine cho thấy có khả năng giảm đáng kể lây truyền sang thai ở phụ nữ có HBV DNA cao (theo William 2014 p.2285). Các dữ liệu về tính an toàn ở thai kì sớm còn giới hạn tuy nhiên vẫn nhiều hứa hẹn (Yi, 2012; Yu, 2012). Các báo cáo sớm của 2 loại thuốc teneforvir và telbivudin sử dụng trong thai kì cũng có nhiều hứa hẹn.

- Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) cũng cho thấy có hiệu quả giảm tỷ lệ truyền từ mẹ sang con nếu tiêm ở phụ nữ tiền sản có nguy cơ cao (Shi, 2010).

- Ở trẻ sơ sinh mà mẹ có HbsAg (+) được tiêm HBIG sớm sau sinh kết hợp với 3 liều vaccin dự phòng. Hill và cộng sự năm 2012 đã áp dụng chiến thuật này cho 369 trẻ sơ sinh kết quả tỷ lệ truyền từ mẹ sang con là 2.4% và tỉ lệ này không tăng ngay cả khi cho con bú mặc dù HBV có hiện diện trong sữa mẹ.

- American Academy of Pediatrics không cho rằng bà mẹ bị nhiễm HBV có chống chỉ định với cho con bú.

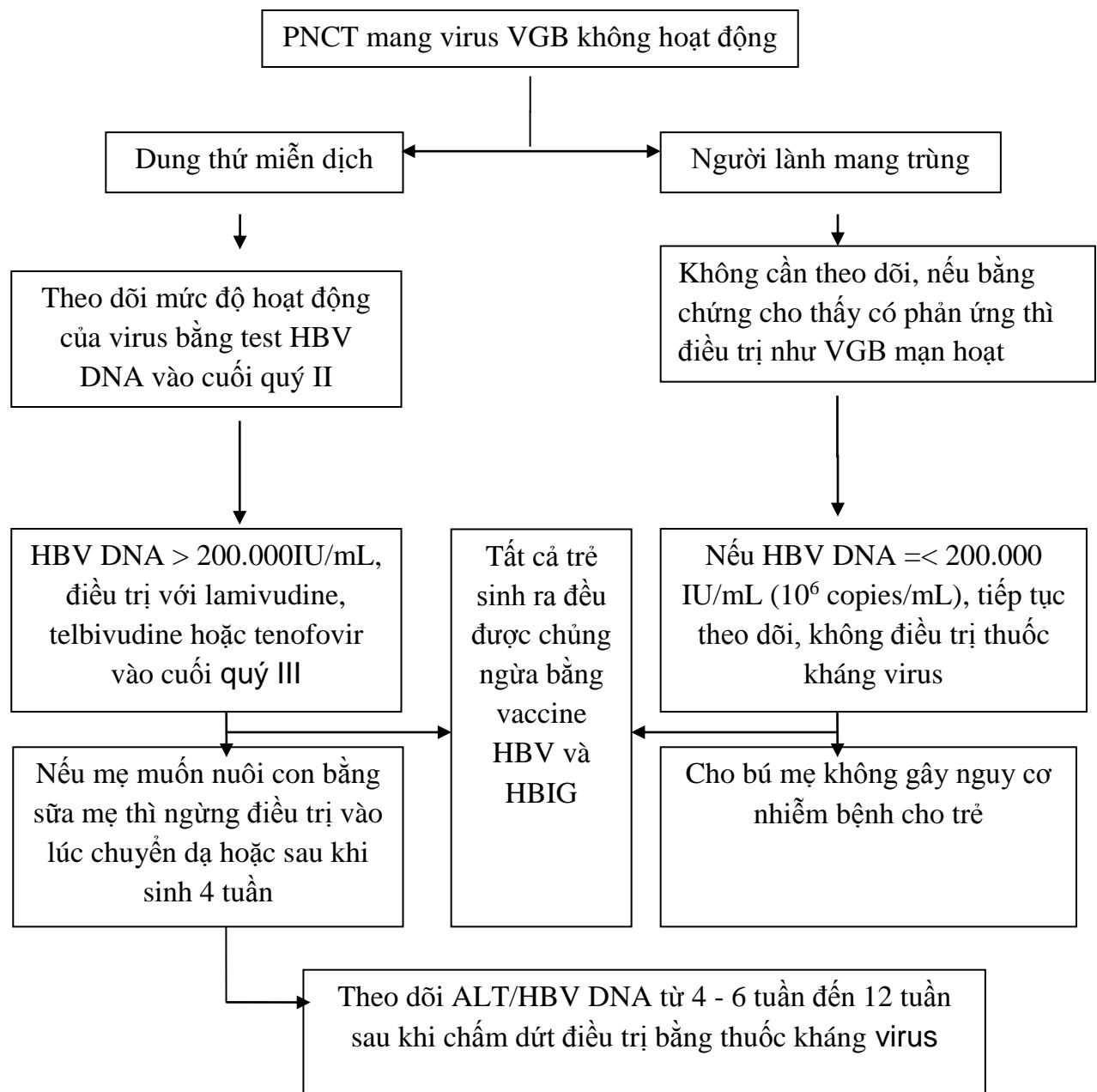
Đối với thai nhi:

- Tạo miễn dịch thụ động: dùng Hepatitis B Immunoglobulin đặc hiệu (HBIG) tiêm bắp trong vòng 24h sau sinh.

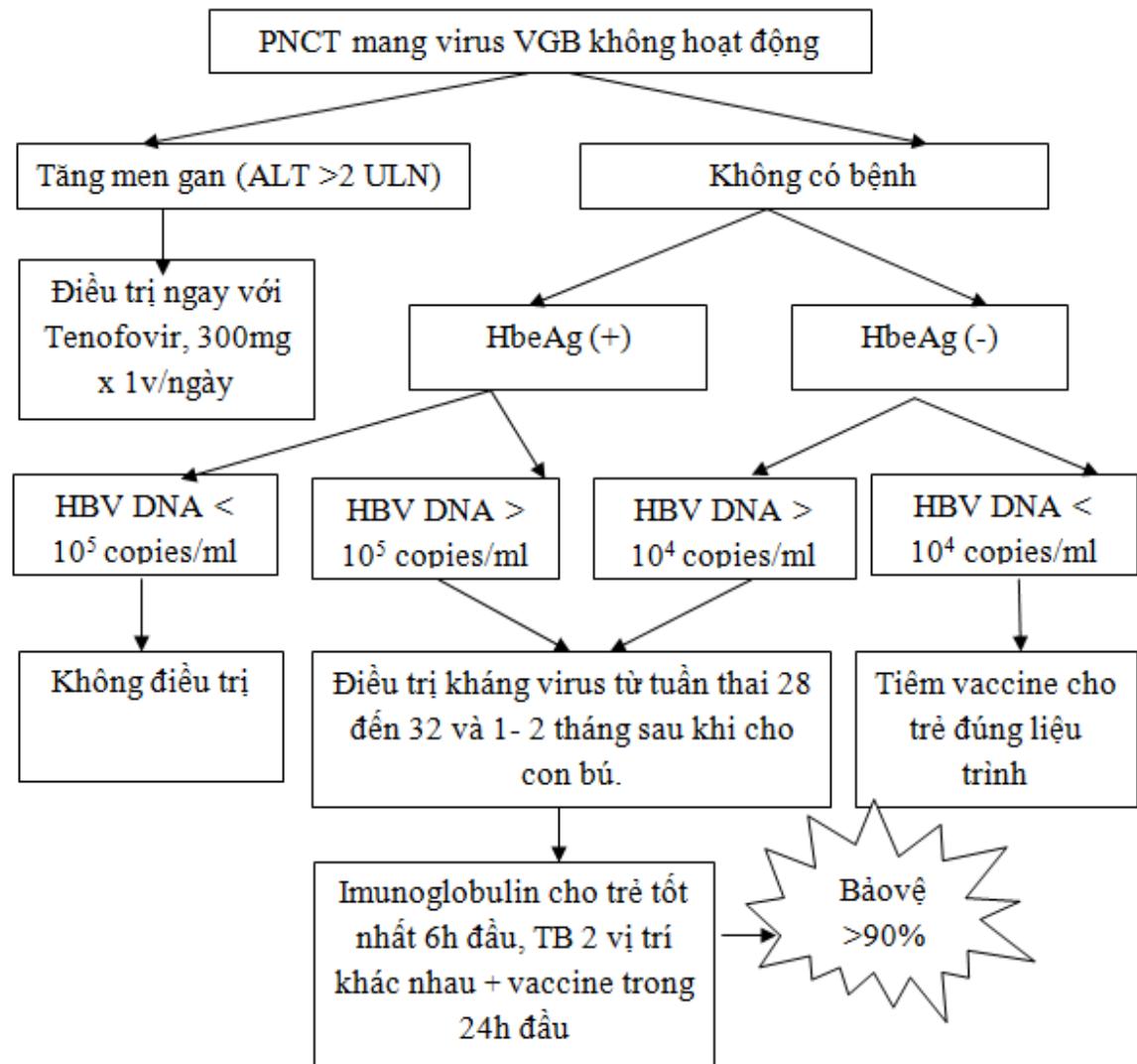
- Miễn dịch chủ động: tiêm vaccin cho trẻ sơ sinh. Tiêm 3 mũi (ngày 0, cách 1 tháng, cách 6 tháng). Chủng ngừa 3 lần tiêm bắp cách nhau 1 tháng, hoặc tháng 0, tháng 1, tháng 6.

- Sử dụng miễn dịch dự phòng thụ động và chủ động bằng immunoglobulin chống HBV và vaccine phòng HBV cho thấy hơn 90% nhiễm trùng chu sinh đã được chủng ngừa.

Bảng 7.1 Sơ đồ tiếp cận phụ nữ có thai mang virus VGB không hoạt động.



Bảng 7.2 Sơ đồ tiếp cận phụ nữ mang thai có HBsAg (+).



VIII. NHỮNG ĐIỀM CẦN LUU Ý KHI TIẾP CẬN BÀ MẸ CÓ NHIỄM HBV/VGB

Tư vấn đầy đủ cho bà mẹ:

Viêm gan B lây truyền từ mẹ sang con có thể được ngăn chặn hiệu quả. Theo kết quả thực tế, sau khi tiến hành áp dụng các phương pháp ngăn ngừa viêm gan B lây nhiễm từ mẹ sang con cho kết quả khá quan. Đó là tỉ lệ ngăn ngừa thành công lây nhiễm từ người mẹ bị nhiễm viêm gan B sang con đạt trên 90%.

Nhiễm HBV cấp tính trong khi mang thai thường là không nghiêm trọng và không liên quan với tăng tỷ lệ tử vong hoặc sinh quái thai.

Chủng ngừa thụ động - chủ động ngay lúc mới sinh làm giảm tỉ lệ lây nhiễm HBV chu sinh.

Trong quá trình mang thai, sản phụ cần thường xuyên kiểm tra tình trạng bệnh, thực hiện các xét nghiệm liên quan đến bệnh viêm gan B để từ đó các bác sĩ sẽ hướng dẫn cách chăm sóc tốt nhất nhằm tránh ảnh hưởng tới sức khỏe của mẹ và thai nhi. Việc sử dụng thuốc hay bất kỳ tác động nào cũng cần tuân thủ theo chỉ dẫn của bác sĩ. Thai phụ không nên tự ý sử dụng thuốc bừa bãi có thể gây hại cho sức khỏe.

Bà mẹ nhiễm HBV có thể nuôi con bú mẹ một cách an toàn.

Đối với phụ nữ đã chủng ngừa vaccine, kiểm tra kết quả xét nghiệm kháng thể anti-HBS:

- + > 500 mUI/ml: an toàn.
- + 200 – 500 mUI/ml: tiêm nhắc lại sau 5 năm.
- + 10 – 200 mUI/ml: theo dõi anti-HBs hằng năm, tiêm nhắc lại sớm.
- + < 10 mUI/ml: tiêm lại từ đầu.

RUBELLA VÀ THAI NGHÉN

I. MỐI ĐẦU

Rubella là bệnh nhiễm trùng gây ra bởi vius Rubela thuộc nhóm Rubivirus, một loại togavirus có bộ gen là một sợi ARN đơn, đặc trưng bởi sốt phát ban. Còn được gọi là bệnh *sởi Đức* (German measles) hay *sởi 3 ngày* vì đặc trưng là phát ban 3 ngày là hết.

Nhiễm Rubella có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, ở trẻ em bệnh thường nhẹ, ở người trưởng thành bệnh có xu hướng có nhiều biến chứng. Tuy nhiên, khi mang thai, nhất là trong những tháng đầu thai kỳ, tình trạng nhiễm Rubella nguyên phát gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến thai nhi vì có thể gây thai lưu, đặc biệt là hội chứng Rubella bẩm sinh (Congenital Rubella Syndrome) ở trẻ sơ sinh bao gồm các khuyết khuyết trong quá trình phát triển của tim, não, mắt, thính giác...

II. LÂM SÀNG

Thường nhẹ nhàng và không rõ ràng, có tới 50% người bị nhiễm Rubella không hề có triệu chứng nào.

- Thời kì ủ bệnh: 12 - 23 ngày, trung bình là 14 ngày.

- Tiền triệu (trước khi phát ban 1 - 7 ngày): biểu hiện tương tự như cúm, người bệnh cảm thấy mệt mỏi, đau đầu, sốt, viêm kết mạc nhẹ, sưng hạch vùng sau tai, dưới cổ, dưới cổ. Triệu chứng hô hấp thường nhẹ hoặc không có.

- Phát ban: thường xuất hiện vài ngày sau khi sốt nhẹ. Ban bắt đầu mọc ở trán, mặt và lan xuống lưng, các chi. Ban có dạng dát sần nhỏ, màu đỏ nhạt hoặc hồng, gây ngứa và thường biến mất sau khoảng 3 ngày không để lại các vết thâm trên da. Tuy nhiên, ban thường ít khi mọc theo trình tự. Cần phân biệt ban do Rubella với ban do sởi, ban do sởi có màu đỏ, mọc dày và mịn, xuất hiện đầu tiên ở sau tai, lan ra mặt, cổ xuống thân mình, từ chi trong 1 - 2 ngày, bệnh sẽ lui sau khi hết sốt, sau khi ban bay sẽ để lại các vết thâm trên da. Trong giai đoạn này, còn có thể gặp sưng đau các khớp cổ tay, khớp gối.

III. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Kháng thể có thể phát hiện trong khoảng 14 - 18 ngày sau khi mắc bệnh Rubella, vào thời điểm phát ban xuất hiện, cả nồng độ IgM và IgG đều tăng nhanh.

Nồng độ IgM giảm nhanh sau đó và thường không phát hiện được nữa sau 8 - 10 tuần.

IgG tồn tại suốt đời.



Hình 3.1 Ban đỏ ở người nhiễm Rubella

IV.CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán lâm sàng thường không chính xác, vì sốt phát ban là biểu hiện của nhiều bệnh khác nhau.

4.1 Chẩn đoán nhiễm Rubella ở sản phụ

Chẩn đoán chính xác nhiễm Rubella ở sản phụ mang thai là rất cấp bách và đòi hỏi cần đến test huyết thanh, một xét nghiệm rất quan trọng. Test huyết thanh được sử dụng là ELISA để đo lượng kháng thể kháng Rubella IgG & IgM, test rất nhẹ, thuận tiện và chính xác. Sự nhiễm Rubella được chẩn đoán như sau:

- Nồng độ kháng thể kháng Rubella IgG tăng gấp 4 lần giữa 2 giai đoạn cấp tính và hồi phục.
- Test huyết thanh dương tính với kháng thể IgM.
- Cấy virus Rubella (+).

Test huyết thanh được tiến hành tốt nhất từ ngày thứ 7-10 sau khi bắt đầu phát ban và nên lặp lại 2 - 3 tuần sau đó.

Nuôi cấy virus lấy từ dịch mũi, họng, máu, nước tiểu hoặc dịch não tủy có thể dương tính từ 1 tuần trước đến 2 tuần sau khi phát ban.

4.2 Chẩn đoán nhiễm Rubella ở thai nhi

Có rất ít bài báo cáo nghiên cứu về các mẫu xét nghiệm Rubella bằng kỹ thuật PCR lấy trên mẫu lông胎膜 của gai nhau (CVS-Chorionic villus sampling) trong chẩn đoán trước sinh khi nhiễm Rubella trong tử cung. Tuy nhiên, kỹ thuật này chính xác hơn so với khi đánh giá các mẫu dịch màng ối. Bởi vì, CVS được tiến hành từ tuần thứ 10 - 12 của thai kì, nó cho phép có thể phát hiện sớm hơn so với các mẫu khác, như mẫu dịch màng ối làm từ tuần thứ 14 - 16, mẫu máu lấy từ dây rốn thai nhi được làm từ tuần 18 - 20.

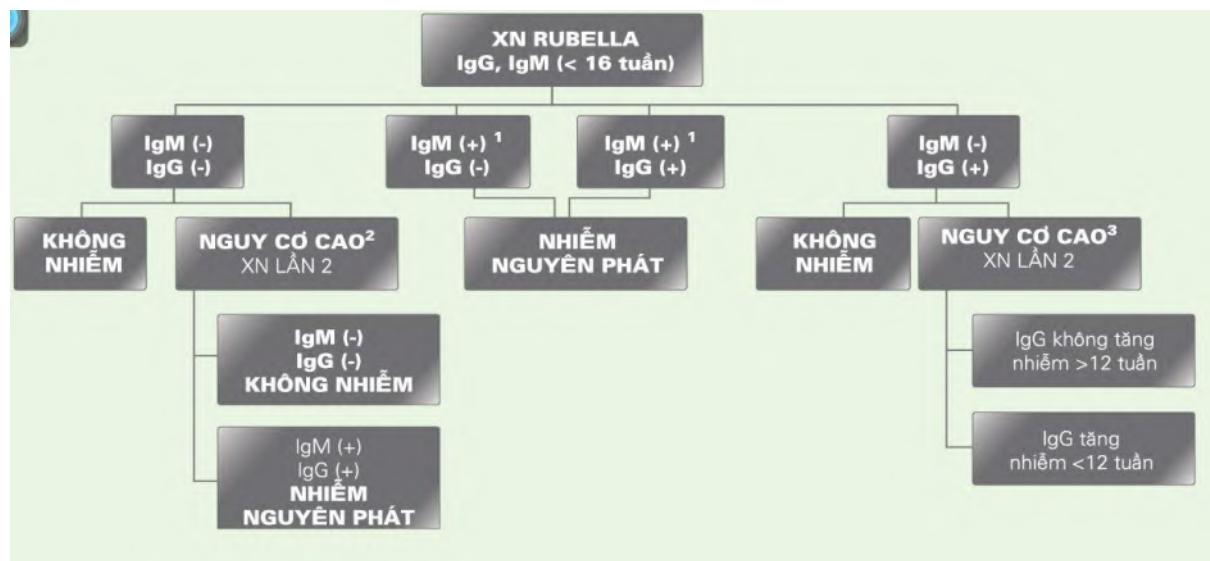
Bảng 4.1 Tính chất bệnh sốt phát ban

Bệnh	Rubella	Sởi	Sốt Dengue	Ban đỏ nhiễm trùng	Hồng ban trẻ thơ
Tác nhân	VR Rubella	VR sởi	VR Dengue	Parvovirus B19	VR Herpes
Sốt	+	+	+	+	+
Ban	+	+	+	+	+
Viêm kết mạc	+	+	+	+	-
Sở mũi	+	+	+	+	-
Triệu chứng khớp	+	-	+	+	-
Viêm hạch sau tai	+	-	-	-	+
Test thử nghiệm	IgM	IgM	IgM	IgM	IgM
Sảy thai	+	+	+	+	-
Dị tật bẩm sinh	+	-	-	-	-
Vaccin	+	+	-	-	-

Siêu âm chẩn đoán hội chứng Rubella bẩm sinh (CRS-Congenital Rubella Syndrome) là cực kì khó khăn.

Chỉ số sinh trắc học (Biometric) có thể giúp chẩn đoán chậm phát triển thai nhi (FGR-Fetal Growth Restriction) nhưng nó không phải là một công cụ tốt trong chẩn đoán CRS, nó có thể giúp phát hiện các dị tật. Đối với một số thai nhi chậm phát triển thì nên đánh giá lại quá trình nhiễm virus bào thai, trong đó có Rubella.

Bảng 4.2 Chẩn đoán thai phụ nhiễm Rubella nguyên phát



Trong đó:

1. Phân tích IgM (+).
2. Có triệu chứng hoặc phơi nhiễm dưới 7 ngày
3. Có triệu chứng hoặc phơi nhiễm trên 8 tuần và thời điểm xét nghiệm thai > 13 tuần.

Bảng 4.3 Mối liên quan giữa tuổi thai và nguy cơ dị tật ở thai

TUỔI THAI (tuần)	NGUY CƠ THAI CÓ KHUYẾT TẬT
<11	90%
11-12	33%
13-14	11%
15-16	24%
>16	0% (bào thai có thể chậm phát triển)

V. TƯ VẤN VÀ XỬ TRỞNG HỢP NHIỄM RUBELLA TRONG THAI KÌ

Nguyên tắc:

- Phải tùy từng trường hợp mà cân nhắc cách xử trí.
- Phải biết rõ thời điểm nhiễm Rubella một cách tương đối chính xác.
- Cần biết tình trạng miễn dịch của người mẹ đối với virus Rubella (đã có tiêm phòng trước khi mang thai hay không).

Tư vấn:

- Tính tuổi thai ngay khi có biểu hiện nghi ngờ nhiễm virus Rubella.
- Xét nghiệm IgM và IgG đối với virus Rubella ngay .
- Phân biệt các trường hợp nhiễm như sau:

1. *Mẹ đã có IgG (+) và IgM (-) trước khi mang thai*, IgG hiện tại tăng hơn 4 lần: có tái nhiễm. Nếu thai đã lớn hơn 12 tuần, có thể tư vấn cho bà mẹ là thai nhi an toàn. Nếu tái nhiễm trước 12 tuần, khoảng 8% (khoảng tin cậy KTC 95% là 2 - 22%) có thể có ảnh hưởng nhẹ, nhưng chưa định lượng được.

2. Tình trạng miễn dịch của mẹ chưa biết:

a. *Thai dưới 16 tuần*: xét nghiệm IgM và IgG 2 lần, ngay lúc sốt nổi ban và trong thời gian hồi phục, 4-5 tuần sau. Nếu IgM (-) 2 lần và IgG không tăng đáng kể, không có nguy cơ nhiễm Rubella cho thai nhi. Nếu IgM (+) và/ hoặc IgG tăng lên trên 4 lần: mẹ bị nhiễm, và tùy` từng trường hợp tư vấn theo các tỷ lệ nguy cơ cho thai như đã kể trên.

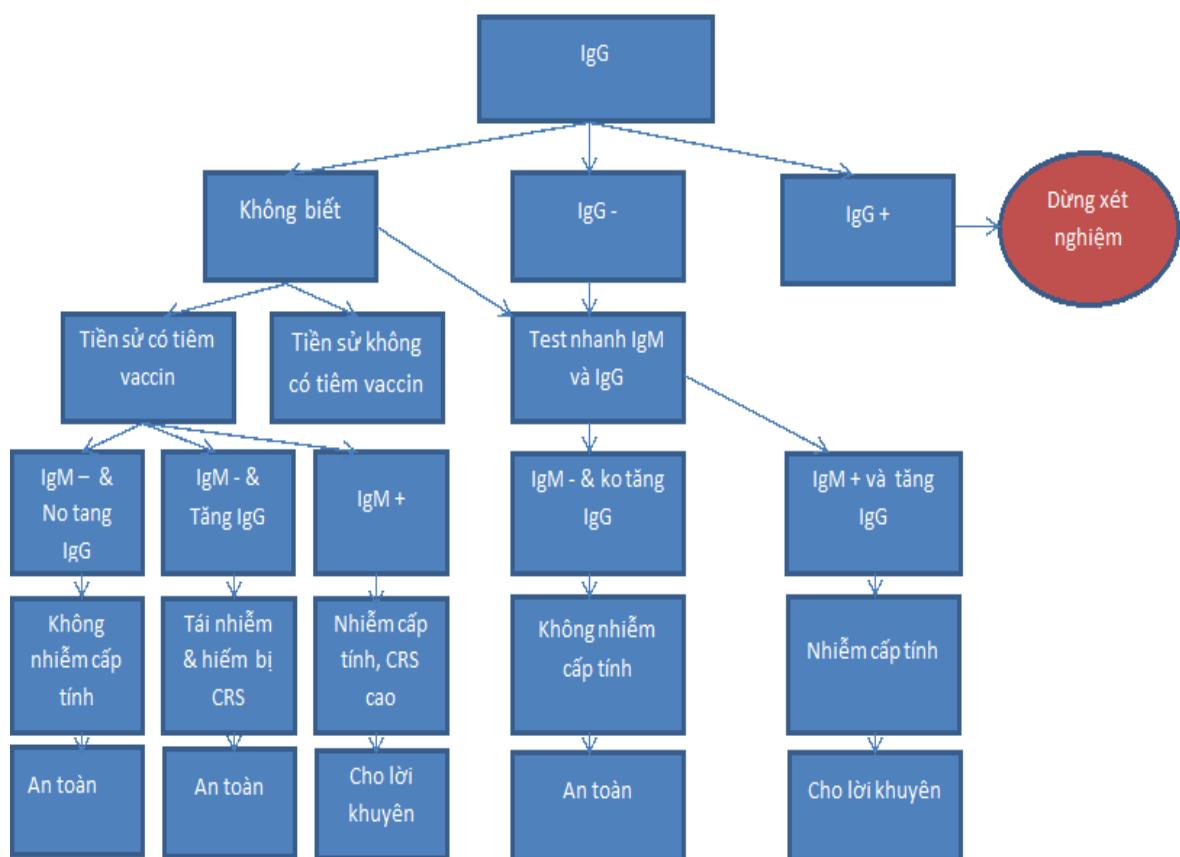
b. *Thai từ 16 đến 20 tuần*: nguy cơ cho thai nhi khoảng 1%, thường là điều do thần kinh.

c. *Thai trên 20 tuần*: chưa có một nghiên cứu nào cho thấy thai nhi bị khuyết tật bẩm sinh do Rubell

d. *Trường hợp thai phụ đến trễ 5 tuần sau khi tiếp xúc với người có bệnh và có triệu chứng nhiễm hoặc 4 tuần sau khi đã nổi ban mảng đỏ*: chẩn đoán khó. Nếu IgM và IgG (-) lặp lại 2 lần, có thể an tâm rằng mẹ chưa bị nhiễm. Nếu IgG (+) và IgM (-), chỉ biết rằng mẹ đã bị nhiễm nhưng chưa chính xác khi nào, nên chưa có thể

nói được nguy cơ cho thai nhi đến mức độ nào. Nếu IgG (+) nhưng thấp, có thể nghĩ rằng, nhiễm Rubella đã lâu.

Bảng 5.1 Phân tích kết quả test huyết thanh của sản phụ.



VI. PHÒNG BỆNH

Biện pháp phòng bệnh hữu hiệu nhất là tiêm phòng bằng vaccin.

- Tiêm phòng tạo miễn chủ động nhờ vacxin rubella giảm độc lực, được ứng dụng từ năm 1969 tạo nên miễn dịch ít nhất là 16 năm, hoặc có thể cả đời. vacxin được khuyến cáo .

- Tác dụng phụ xuất hiện 1 - 3 tuần sau tiêm chủng: sốt phát ban, nổi hạch và tăng bạch cầu đa nhân, có thể đau khớp (ở người lớn).

- Vaccine Rubella không bao giờ được dùng mạnh mẽ cho đối tượng vị thành niên và người trưởng thành, nhất là phụ nữ trừ trường hợp đã có miễn dịch rồi. Nên tiêm phòng rubella rộng rãi cho trẻ từ 12 - 24 tháng tuổi. cho phụ nữ có thai

hoặc những người có thể có thai trong vòng 1 - 3 tháng tới (khi tiêm phòng, phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong 3 tháng liên tục, gồm 1 tháng trước khi chủng và 2 tháng sau khi chủng).

- Nếu lỡ có thai trong 4 tuần đầu sau khi tiêm vacxin rubella: theo báo cáo của CDC nguy cơ cho thai là cực kỳ thấp hay không có nguy cơ. Vì vậy sau khi tiêm phòng mà lỡ có thai thì không có chỉ định đình chỉ thai nghén.

HỘI CHỨNG HELLP

I. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng HELLP lần đầu tiên được báo cáo trong y văn sản khoa từ hơn 100 năm trước. Vào năm 1892, Schmol lần đầu tiên mô tả với triệu chứng giảm các yếu tố đông máu và các huyêt khối nhỏ.

Trong những năm đầu của thế kỉ XX, HELLP từng được biết là nhiễm độc thai nghén (NĐTN) type B với phù, protein niệu và tăng huyết áp. Hội chứng HELLP là một biến chứng sản khoa có thể đe dọa đến tính mạng, thường được xem là một biến thể của tình trạng tiền sản giật. Cả hai bệnh lý này thường xảy ra trong giai đoạn cuối của thai kỳ, hoặc đôi lúc là sau sinh.

Năm 1982, bác sĩ (BS) Louis Weinstein đặt ra thuật ngữ hội chứng HELLP khi ông mô tả 29 trường hợp tiền sản giật nặng - sản giật (TSG - SG), có biến chứng giảm tiểu cầu, bất thường phiến đồ máu ngoại vi và bất thường chức năng gan. Ông xác định hội chứng này như một tình trạng lâm sàng riêng biệt, như là một thể đơn độc khác với tình trạng TSG nặng và bệnh nhân thường được chẩn đoán bởi BS không phải chuyên khoa sản và điều trị bị trì hoãn.

Người ta vẫn tiếp tục tranh luận rằng liệu hội chứng HELLP có phải là một bệnh thực thể, một biểu hiện của tiền sản giật nặng, hay một phần của quá trình bệnh lý? Đến nay vẫn có nhiều ý kiến tranh cãi: một số ý kiến đề xuất rằng HELLP là một dạng nặng của tiền sản giật (tăng huyết áp thai kì đi kèm với protein niệu từ tuần thứ 20); một số khác lại tin rằng hội chứng HELLP là một bệnh độc lập.

Tuy nhiên gần đây, các nghiên cứu đưa ra nghiên cứu về việc cho rằng HELLP là một biến thể hoặc là một biến chứng của TSG nặng (*theo Muna Tehlak, MD, FACOG – Latifa Hospital*).

Đây là một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng trong quá trình mang thai và không có biện pháp phòng ngừa cho bệnh lí này.

II. ĐỊNH NGHĨA

Không có định nghĩa chính xác nào được chấp nhận rộng rãi về hội chứng này. Tuy nhiên, đại đa số đều cho rằng hội chứng HELLP là tên viết tắt cho 3 dấu hiệu của bệnh bao gồm:

H : Haemolysis (tan máu).

EL : Elevated Liver enzymes (tăng men gan).

LP : Low Platelets (giảm tiểu cầu).

Hội chứng HELLP thường xảy ra ở 3 tháng cuối, từ tuần 27 đến 37 của thai kỳ (hiếm khi xảy ra trước tuần 24).

III. DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ xuất hiện hội chứng HELLP có sự khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Kottarathil và cộng sự năm 2001 tại Ailen, tỷ lệ mắc hội chứng HELLP là 0,11% trong tổng số các bà mẹ mang thai và khoảng 3,3% số thai phụ TSG/SG. Theo nghiên cứu tại Mỹ (2000), tỷ lệ này chiếm khoảng 0,17 - 0,85% tổng số thai phụ và 20% trường hợp TSG nặng. Một nghiên cứu khác của Petronella Hupuczi trong vòng 10 năm thì hội chứng HELLP chiếm tỷ lệ 0,37% tổng số phụ nữ có con sinh sống. Tỷ lệ này cũng thay đổi từ 2 - 30% số thai phụ TSG/SG phụ thuộc nơi nghiên cứu và tiêu chuẩn được sử dụng để thiết lập chẩn đoán, theo nghiên cứu của Osmanagaoglu (2006).

Tóm lại, Hội chứng HELLP xảy ra ở khoảng 0,1 - 0,6% của tất cả các lần mang thai và 4 - 12% bệnh nhân tiền sản giật. Hội chứng HELLP thường xảy ra giữa tuần 27 - 37 của thai kỳ (70%), trước tuần 27 của thai kì (10%) và sau tuần 37 của thai kì (20%). Tỷ lệ tái phát thấp khoảng 3%.

Tỷ lệ mắc hội chứng HELLP là cao hơn đáng kể ở người da trắng và phụ nữ gốc châu Âu, thường khởi phát ở 3 tháng cuối của thai kỳ và thường gặp ở phụ nữ chủng tộc Caucasian trên 25 tuổi. Theo Padden (1999), một số trường hợp hiếm gặp có thể xảy ra sớm ở tuần thứ 23 của thai kỳ.

Về tuổi của mẹ, HELLP thường xảy ra trong nhóm mẹ có độ tuổi trung bình là 25 tuổi. Ngược lại, tiền sản giật thường gặp nhất ở bệnh nhân trẻ hơn với độ tuổi trung bình 19 tuổi.

Về hậu quả, HELLP là một trong những nguyên quan trọng gây tử vong mẹ và con trong sản khoa với tỷ lệ lần lượt là 1 - 25 % và 10 - 20%.

IV. SINH BỆNH HỌC

Sinh lý bệnh của hội chứng HELLP đến nay vẫn chưa rõ ràng. HELLP đặc trưng bởi tam chứng: “giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu và tăng men gan”.

4.1 Tiền sản giật

Một số giả thuyết cho rằng, vì HELLP là một dạng đặc biệt của TSG nên sẽ có chung sinh lý bệnh với TSG.

Bình thường tế bào nội mô là một trong những tế bào lót lớp trong tất cả các mạch máu trong cơ thể và tạo nên một lớp màng ngăn chống đông máu. Các tế bào nội mô này tiết ra *EDRF* (Endothelium-derived relaxing factor - yếu tố dẫn mạch có nguồn gốc nội mô) và *PGI2* (Prostacyclin). *Prostacyclin* trong điều kiện bình thường không chỉ kích hoạt quá trình giãn mạch mà còn là 1 *antagonist*, ngăn cản quá trình hoạt hóa và kích hoạt tiểu cầu.

Nếu không đủ lượng prostacyclin thì sự phát triển của động mạch xoắn sẽ không đúng mức và thành của các tiểu động mạch này sẽ trở nên mỏng manh.

Trong TSG, từ tuần thứ 16 - 22 của thai kỳ, khiếm khuyết của mạch máu nhau thai có thể do thiếu Prostacyclin dẫn tới sự xâm nhập lan tràn từ lá nuôi tế bào đến màng rụng của nhau thai không đầy đủ. Đồng thời, sự giảm EDRF làm tăng tác dụng của các chất co mạch như *endothelin*. Hậu quả là không có xâm lấn nguyên bào nuôi + co thắt mạch => truyền máu vào bánh rau ít hơn.

Nhau thai thiếu oxy sẽ giải phóng ra các yếu tố khác nhau như yếu tố hòa tan từ quá trình tăng trưởng của nội mô receptor -1(sVEGFR-1), sau đó liên kết với yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và yếu tố tăng trưởng của nhau thai (PGF) – được sản xuất ra từ các tế bào nội mô dẫn đến làm rối loạn chức năng nhau thai bằng cách ngăn chặn chúng liên kết với tế bào nội mô.

Kết quả là gây tăng huyết áp, protein niệu, tăng kích hoạt và ngưng tập tiểu cầu.

4.2 Miễn dịch

Giả thuyết này cho rằng HELLP là do quá trình đáp ứng miễn dịch cấp từ mẹ. Ở đây tế bào miễn dịch của mẹ có sự tiếp xúc với tế bào của thai nhi (khác nhau về mặt di truyền) làm thay đổi cân bằng miễn dịch mẹ và thai gây rối loạn chức năng nội mô, kích hoạt ngưng tập tiểu cầu và tăng huyết áp động mạch.

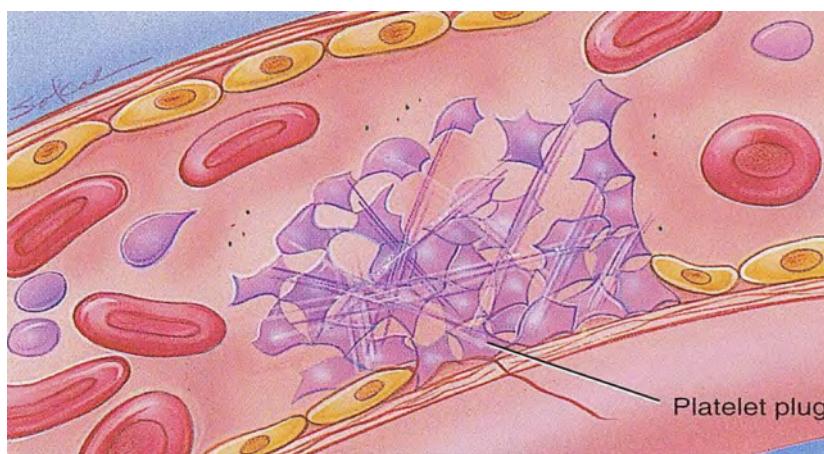
4.3 Gen

Các giả thuyết khác cho rằng có sự sai sót ở thai nhi trong quá trình acid hóa chất béo, làm cho chuyển hóa axít béo chuỗi dài và chuỗi trung bình bị đột biến, gây tổn thương gan thứ cấp dẫn đến thiếu hụt sự oxy hóa ty lạp thể. Một hiệp hội đã

chứng minh được mối liên quan giữa thiếu hụt các chuỗi dài 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (LCHAD) của đứa trẻ với hội chứng HELLP ở mẹ và gan nhiễm mõ cấp tính của thai kỳ (AFLP). Sự bất thường NST lặn ở quá trình oxy hóa acid béo có thể dẫn đến làm tăng tỷ lệ bệnh tật đáng kể và tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh nếu không được điều trị. Khoảng 80% trẻ thiếu LCHAD ở những người mẹ có AFLP hoặc HELLP. *Tuy nhiên, ngược lại, chưa có thống kê bao nhiêu thai thiếu LCHAD gây ra mẹ bị AFLP hoặc HELLP.*

Tóm lại, nhiều giả thuyết có gắng xác định cơ chế bệnh sinh của hội chứng HELLP, nhưng nó thực sự vẫn còn là một bí ẩn. *Các giả thuyết này hầu hết được cho là kết quả của sự kích hoạt nội mạch vi mạch máu và tổn thương tế bào gan.*

Tan máu: Fibrin tạo ra những mạng lưới chằng chịt trong các mạch máu. Mạng lưới này gây phá hủy các hồng cầu khi chúng đi qua. Mặc khác, lắng đọng fibrin nội mạch làm tăng hoạt hóa và kết tụ tiểu cầu trong các vi mạch nhỏ. Tăng hoạt hóa tiểu cầu dẫn đến tăng giải phóng thromboxane A2, serotonin là những chất gây co mạch, co mạch ở các mạch máu nhỏ cũng góp phần làm cho hồng cầu khó lọt qua rồi méo mó và vỡ. Do đó dẫn đến bệnh cánh thiêu máu tán huyết vi mạch (microangiopathic hemolytic anemia) trên lâm sàng. Các dấu hiệu của tan máu gồm: mảnh hồng cầu vỡ, hồng cầu bị biến dạng (schistocytes) trên tiêu bản máu dàn. Haptoglobin, Bilirubin, LDH tăng.



Hình 4.1 Hình thành nút tiểu cầu

Tăng men gan: do gan có thể là vị trí chủ yếu của quá trình này, các tế bào gan ở phía hạ lưu sẽ bị thiêu máu, với sự lắng đọng của các chất như fibrin, gây tắc nghẽn các xoang gan dẫn đến hoại tử vùng quanh khoang cửa, hoại tử ổ nhu mô gan. Các thương tổn này có thể gây các triệu chứng đau thượng vị, nôn, buồn nôn hoặc

đau hạ sườn phải, vàng da, men gan tăng cao. Các biến chứng nặng (1%) có thể gặp là tụ máu dưới bao gan, thậm chí vỡ vào ổ bụng.

Giảm tiêu cầu: Do tổn thương vi mạch (chủ yếu là tổn thương nội mạch) kích hoạt dòng thác đông máu gây ra tăng tiêu thụ tiêu cầu.

Các cơ quan khác cũng bị ảnh hưởng tương tự. Hội chứng HELLP dẫn đến đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), hậu quả là tình trạng xuất huyết bất thường sẽ xảy ra, có thể khiến việc phẫu thuật cấp cứu trở thành một thử thách khó khăn.

V. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân của hội chứng HELLP hiện vẫn chưa biết, mặc dù đã có một số giả thuyết được đề xuất trong phân cơ chế ở trên.

Các yếu tố nguy cơ của hội chứng HELLP được đề xuất:

5.1 Tuổi thai phụ: tỷ lệ hội chứng HELLP tăng lên ở những thai phụ trẻ tuổi mang con so, tăng mạnh hơn nhiều ở những trường hợp con so lớn tuổi. Bên cạnh đó, phụ nữ trên 35 tuổi mang thai nguy cơ TSG tăng lên nhiều ở bất kỳ lần sinh nào.

5.2 Thứ tự lần sinh

Thai phụ sinh con rạ tỷ lệ mắc hội chứng HELLP cao hơn con so. Tuy nhiên một số nghiên cứu cho kết quả ngược lại.

5.3 Số lượng thai

Chửa đa thai, chửa trứng, các trường hợp bất thường nhiễm sắc thể có nguy cơ cao hơn.

5.4 Tiền sử bệnh tật

Tiền sử nội khoa: đái tháo đường, béo phì, THA, bệnh thận, suy giáp tăng nguy cơ phát sinh bệnh và là yếu tố làm nặng bệnh.

Tiền sử sản khoa: tiền sử SG, TSG, thai chét lưu, rau bong non là yếu tố tăng nguy cơ phát sinh bệnh và làm nặng bệnh.

5.5 Chế độ dinh dưỡng

Tỷ lệ mắc bệnh tăng lên khi chế độ ăn thiếu các chất thiamin, canxi, vitamin, acid folic.

5.6 Chủng tộc: da trắng hoặc gốc châu Âu có tỷ lệ mắc cao hơn.

5.7 Khí hậu, mùa

Tỷ lệ TSG ở mùa rét, ẩm ướt cao hơn so với mùa nóng ấm. Theo nghiên cứu của Ngô Văn Tài thì tỷ lệ bệnh thường xảy ra vào mùa xuân.

VI. TRIỆU CHỨNG VÀ DẤU HIỆU

Các triệu chứng toàn thân có thể phát hiện là các dấu hiệu của sự mất nước, bao gồm cả màng nhầy khô, mắt trũng, mệt mỏi, và sự mất cân bằng dẫn đến chóng mặt, nôn mửa quá mức. Dấu hiệu quan trọng có thể phát hiện nhịp tim nhanh, thở nhanh, và tăng huyết áp.

Bệnh nhân bị hội chứng HELLP có dấu hiệu và các triệu chứng khác nhau, trong đó có nhiều triệu chứng giống với tiền sản giật. Protein niệu hiện diện trong 80 - 100% trường hợp và tăng huyết áp chiếm 80% trường hợp. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng 15% bệnh nhân không có biểu hiện một trong hai.

Ngoài ra, 55 - 67% bệnh nhân có biểu hiện phù nề, có thể là quanh mắt hoặc ở chi trên và dưới. Đau hạ sườn phải được tìm thấy trong 65 - 90% bệnh nhân, trong khi vàng da gặp trong 5% số bệnh nhân. Khám phổi có thể cho thấy ran ẩm nếu phù phổi xuất hiện (phù phổi không do tim).

Bảng 5.1 Triệu chứng hay gặp trong HELLP

(theo Muna Tahlak, MD, FACOG – Latifa Hospital)

TRIỆU CHỨNG	Tần suất (%)
Protein niệu	86 - 100
Tăng huyết áp	82 - 88
Đau thượng vị, hạ sườn phải	40 - 90
Buôn nôn, nôn	29 - 84
Đau đầu	33 - 61
Rối loạn thị giác	10 - 20
Vàng da	5

VII. CHẨN ĐOÁN

HELLP đặc trưng bởi tam chứng: giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu và tăng men gan.

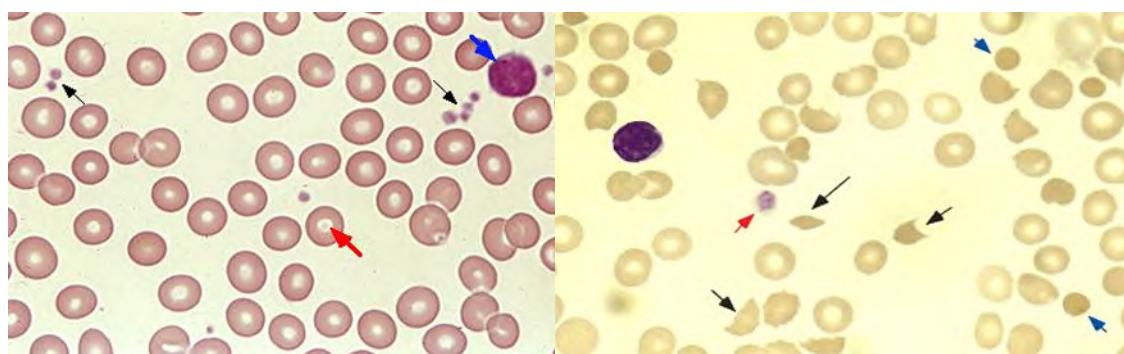
7.1 Tan máu

Tăng bilirubin gián tiếp: $>1.2 \text{ mg/dL}$

Tăng LDH: $>600 \text{ IU/L}$

Giảm haptoglobin máu: ($< 1 \text{ g/L} - < 0.4 \text{ g/L}$)

Tìm thấy mảnh vỡ hồng cầu và hồng cầu bị biến dạng trên tiêu bản máu đòn.



Hình 7.1 Tiêu bản tế bào máu bình thường. **Hình 7.2** Bệnh lý mạch máu ngoại vi.

7.2 Tăng men gan: thường lấy giới hạn là tăng gấp 2 - 3 lần bình thường.

7.3 Giảm tiểu cầu: $< 150.000/\text{mm}^3$.

VIII. CẬN LÂM SÀNG

8.1 Công thức máu:

số lượng tiểu cầu.

Tiểu cầu thường là thành phần thay đổi sớm nhất.

Hội chứng HELLP nên được nghi ngờ nếu tiểu cầu luôn giảm trong thời gian chăm sóc trước sinh.

Nếu tiểu cầu $< 150.000/\text{mm}^3$ thì làm các xét nghiệm tiếp theo: LDH, AST, ALT, acid uric, protein trong nước tiểu.

8.2 Chẩn đoán hình ảnh

Mặc dù hiếm nhưng bệnh lý mạch máu lớn có thể dẫn đến nhồi máu gan hoặc khói máu tụ dưới bao gan. Nếu nghi ngờ (thường tương quan với sự xấu đi của các

kết quả xét nghiệm chức năng gan), CT scan hoặc MRI nên được đề nghị. Siêu âm gan có thể cho thấy vùng gan tăng hồi âm bất thường và tách biệt rõ ràng.

8.3 Mô bệnh học

Lớp tế bào nội mô của gan bị gián đoạn, tiếp theo là sự hoạt hóa, ngưng tập và tiêu thụ tiểu cầu dẫn tới thiếu máu ngoại biên và chết tế bào gan, có thể tập trung hoặc phân tán ra khắp gan. Kể từ khi HELLP có xu hướng liên quan tới các động mạch tận nhỏ hơn, các đặc điểm mô bệnh học đặc trưng là hoại tử nhu mô khu trú với sự lắng động của chất tương tự fibrin ở trong các xoang. Nếu xuất hiện bệnh lí mạch máu lớn có thể dẫn tới nhồi máu gan hoặc khói máu tụ dưới bao gan, cả hai bệnh lí này đòi hỏi phương tiện chẩn đoán hình ảnh như MRI hoặc CT scan.

Bảng 8.1 Một số xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi hội chứng HELLP.

Các xét nghiệm	Kết quả	Nguyên nhân	Hồi phục sau
Haptoglobin	↓	Tan máu	24-30 giờ
LDH	↑	Tan máu or rối loạn chức năng gan	3-5 ngày
AST or ALT	↑	Rối loạn chức năng gan	3-5 ngày
Bilirubin	↑	Tan máu	-
Platelets (CBC)	↓	Tiêu thụ	6-11 ngày
Hemoglobin/Hematocrit (CBC)	↓	Tan máu	-
PT	BT		-
PTT	↑	Rối loạn chức năng gan	-
D-dimer	↑	Tăng đông và hủy Fibrin thứ phát	-
Fibrinogen	↓		

IX. PHÂN LOẠI

Hai phân loại thường được sử dụng để dự đoán tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong của mẹ được biết đến là phân loại Mississippi và phân loại Tennessee.

9.1 Phân loại Mississippi

Phân loại này chia HC HELLP thành 3 nhóm dựa trên số lượng tiêu cầu, nồng độ AST và ALT và nồng độ LDH.

- Độ 1: có khoảng 13% trường hợp xuất huyết, có liên quan tới tỉ lệ mắc và tử vong mẹ cao nhất và có thời gian hồi phục lâu nhất. Bệnh nhân trong nhóm này có số lượng tiêu cầu dưới 50.000/ml, rối loạn chức năng gan với AST hoặc ALT trên 70IU/L và tan huyết là bằng chứng của nồng độ LDH trên 600 IU/L.

- Độ 2: bao gồm số lượng tiêu cầu từ 50.000-100.000/ml với AST, ALT, LDH tương tự như ở độ 1. Độ 2 có tỉ lệ xuất huyết là 8%.

- Độ 3 (thể nhẹ): có số lượng tiêu cầu từ 100.000 - 150.000/ml; AST và ALT trên 40 IU/L và LDH trên 600 IU/L, không kèm theo tăng nguy cơ xuất huyết.

Bảng 9.1 Phân độ Mississippi.

	Độ 1 (Nặng)	Độ 2 (Vừa)	Độ 3 (Nhẹ)
Tiêu cầu	$\leq 50,000/\mu\text{L}$	50,000-100,000/ μL	100,000-150,000/ μL
AST or ALT	$\geq 70 \text{ IU/L}$	$\geq 70 \text{ IU/L}$	$\geq 40 \text{ IU/L}$
LDH	$\geq 600 \text{ IU/L}$	$\geq 600 \text{ IU/L}$	$\geq 600 \text{ IU/L}$
Nguy cơ chảy máu	13%	8%	Không

(Phân độ càng nặng, thời gian hồi phục sau sinh càng dài)

9.2 Phân độ Tennessee

Phân độ này chia HC HELLP thành một phần hoặc toàn phần.

9.2.1 HC HELLP toàn phần

Được định nghĩa là tán huyết với một bất thường trên lam máu ngoại vi và nồng độ LDH cao hơn 600 IU/L hoặc Bilirubin cao hơn 1,2 mg/dL. Bệnh nhân bị HC HELLP toàn phần có số lượng tiểu cầu dưới 100.000/ml và AST trên 70 IU/L.

9.2.2 HC HELLP một phần

Mô tả một tình trạng TSG nặng kèm với một vài đặc điểm của HC HELLP. Những đặc điểm này là:

- *Low platelet syndrome (LP)*: giảm nhẹ tiểu cầu nhưng không có tan huyết hoặc rối loạn chứng nồng gan.
- *Elevated liver enzyme syndrome (EL)*: men gan tăng nhẹ nhưng không có tan huyết hoặc giảm tiểu cầu.
- *HEL syndrome*: tan huyết, tăng men gan nhưng không có giảm tiểu cầu.
- *ELLP syndrome*: tăng men gan và giảm số lượng tiểu cầu nhưng không có tan huyết.

Bảng 9.2 Phân độ Tennessee

HC HELLP toàn phần	HC HELLP một phần
<ul style="list-style-type: none"> - Số lượng tiểu cầu 100.000/ml hoặc thấp hơn - AST hoặc ALT 70IU/L hoặc cao hơn - LDH (hoặc Bilirubin) (với bằng chứng tan máu trên lam máu ngoại vi): 600 IU/L(≥ 0.2 mg/dL) hoặc cao hơn 	<p>Tiền sản giật nặng cộng với một trong các hội chứng sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ELLP - EL - LP - HEL

Tóm lại, hai phương pháp phân độ này có thể hữu ích, nhưng không nên xem đây là một quy tắc nhanh và chắc chắn. Hội chứng HELLP một phần, theo phân loại Tennessee, có thể tiến triển thành toàn phần. Ngoài ra, sự gia tăng sản giật cũng như bệnh suất và tử suất chu sinh đã được chứng minh ở những bệnh nhân bị HC HELLP, trong khi những người ở phân độ 3 theo Mississippi đã được tìm thấy là có vỡ gan.

X. ĐIỀU TRỊ

10.1 Cách tiếp cận và xử trí

10.1.1 Tiếp cận bệnh nhân

Xử trí bệnh nhân bị hội chứng HELLP bắt đầu ngay lập tức sau khi phát hiện. Nếu co giật và tăng huyết áp xuất hiện, cả hai cần được kiểm soát tốt ngay trên đường đến bệnh viện.

10.1.2. Xử trí bệnh nhân tại khoa cấp cứu

Nhận biết sớm của hội chứng HELLP bắt đầu với tiền sử, dấu hiệu sinh tồn, và những phát hiện khi đi kiểm tra sức khỏe. Xử trí tại khoa cấp cứu bao gồm phòng ngừa cơn co giật, kiểm soát tăng huyết áp, và truyền máu (nếu cần), cũng như ổn định tình trạng chung của bệnh nhân.

Dịch tiêm truyền phải hết sức thận trọng. Bệnh nhân bị hội chứng HELLP có thể bị quá tải thể tích và có biểu hiện phù nề nhưng trong thực tế đã trụy mạch..

- Phòng ngừa cơn co giật:

Magnesium có thể giúp kết thúc cơn săn giật kéo dài và ngăn ngừa tái phát. Diễn hình là Magnesium sulfate. Nhiều nghiên cứu cho thấy đó là thuốc được chọn lựa để điều trị cơn săn giật. Thành công trong việc kiểm soát cơn co giật trong hơn 95% trường hợp. Mang đến thuận lợi về mặt sinh lý cho thai nhi bằng cách tăng lưu lượng máu tử cung.

+ Vẽ được động học:

Nó úc chế giải phóng acetylcholine ở cúc tận cùng. Ngoài ra, nó còn có tác dụng trực tiếp trên cơ xương nhờ tác dụng đối lập cạnh tranh với calcium.

Được thải trừ chủ yếu bởi thận và ít có tác dụng hạ huyết áp. Tác dụng chống co giật hiệu quả và ngăn ngừa tái phát, giúp duy trì lưu lượng máu tử cung và thai nhi.

+ Vẽ đường dùng:

Có thể dùng được cho cả đường tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp.

Đường tĩnh mạch (IV) được ưa thích hơn vì dễ dàng kiểm soát hơn và thời gian đạt nồng độ điều trị ngắn hơn. Khi dùng đường tiêm nay cân theo dõi sát bệnh nhân và thai nhi là cần thiết. Bệnh nhân cần được đánh giá mỗi giờ để đảm bảo: các

phản xạ gân xương vẫn còn, nhịp thở ≥ 12 lần/phút và lượng nước tiểu ≥ 100 ml trong suốt thời gian trước 4h. Những sản phụ có chức năng thận không bình thường phải theo dõi nồng độ magnesium và có điều chỉnh thích hợp để đạt nồng độ trị liệu từ 6 – 8 mg/dl. Những bệnh nhân có lượng nước tiểu tăng lên có thể cần phải tăng liều duy trì lên đến 3 g/h để đảm bảo nồng độ điều trị. Theo dõi tình trạng bệnh nhân cũng như các dấu hiệu ngộ độc magnesium.

Tiêm bắp gây đau đớn hơn và ít thuận tiện, Tuy nhiên khi điều kiện theo dõi bệnh nhân khó khăn thì đó là một cách điều trị hiệu quả.

+ Mục tiêu điều trị của Magnesium là cắt cơn co giật và ngăn ngừa tái phát. Điều trị Magnesium thường được tiếp tục trong 12 - 24h sau sinh và có thể dừng lại khi tăng huyết áp được giải quyết và lượng nước tiểu được duy trì tốt.

+ Công thức Parkland như sau:

- $MgSO_4$ 4 g tiêm tĩnh mạch trong 5 phút, cùng với $MgSO_4$ 10 g trộn với 1ml 2% lidocaine deep IM (3- in needle) chia làm 2 tiêm vào mỗi mông. Nếu cơn co giật kéo dài hơn 15 phút sau khi thực hiện liều trên, thêm 2g $MgSO_4$ tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút.

- $MgSO_4$ 5 g tiêm bắp mỗi 4h, bắt đầu mỗi 4h sau đó, trừ khi phản xạ xương bánh chè mất, suy hô hấp xảy ra, hoặc lượng nước tiểu <100 ml trong vòng trước 4h. Nồng độ trị liệu là 4,8 - 8,4 mg/dl. Với công thức trên, nồng độ magnesium trong huyết tương thường là 4 – 7 mg/dl ở bệnh nhân có thể tích phân phổi V_D trung bình và chức năng thận bình thường.

- Nồng độ magnesium thực tế được theo dõi chỉ ở những bệnh nhân có triệu chứng ngộ độc magnesium hoặc suy giảm chức năng thận.

- Bệnh nhân có thể bị co giật trong khi tiêm $MgSO_4$. Nếu co giật xảy ra trong 20 phút đầu tiên sau liều tái, cơn co giật thường ngắn và không có chỉ định điều trị bổ sung. Nếu cơn co giật xảy ra sau 20 phút, thêm 2 – 4 g magnesium .

- Ở người lớn, 60 – 180 mEq kali, 10 – 30 mEq Magnesium, và 10 - 40 mM phosphate mỗi ngày có thể cần thiết cho phản ứng chuyển hóa tối ưu.

- Tiêm tĩnh mạch/tiêm bắp giúp dự phòng co giật trong tiền sản giật. Dùng đường tĩnh mạch cho tác dụng khởi đầu nhanh hơn khi có sản giật.

- *Điều trị tăng huyết áp:*

Tăng huyết áp được kiểm soát tương tự như tăng huyết áp trong tiền sản giật. Mục tiêu là giữ cho huyết áp tâm thu ở 160 hoặc ít hơn và tâm trương ở 105 hoặc ít hơn. Labetalol và hydralazine là thuốc khuyến cáo để điều trị một cuộc cơ tăng huyết áp khẩn cấp, tuy nhiên không hạ huyết áp nhanh vì có thể gây suy thai.

Liều dùng:

- + Labetalol: 20 – 40 mg TMC mỗi 15' (220mg/h)
- + Hydralazine: 5 mg TMC mỗi 15 - 20' (20 mg/h)
- + Nifedipin: 10 – 20 mg uống mỗi 30' (50 mg/h)
- + Nicardipin: 0.5 – 1 mg TMC, 4 - 7 mg/30' TTM

- *Liệu pháp corticosteroid:*

Mặc dù còn nhiều tranh cãi, corticosteroid có thể được đưa ra như là một phác đồ điều trị cho trước sinh và quản lý sau khi sinh ở những bệnh nhân có hội chứng HELLP. Theo lí thuyết Steroid đã làm thay đổi mức độ của tổn thương nội mô mạch và ngăn chặn sự chết tế bào gan và kích hoạt tiểu cầu.

Trong khi bằng chứng về sự cải thiện của mẹ là có hạn:

Theo Douglas M. Woodstra và cộng sự (2010) - Cơ sở dữ liệu Cochrane của hệ thống đánh giá năm 2010:

Không có bằng chứng rõ ràng về tác dụng của corticosteroid các biến chứng trên lâm sàng. Đến nay, không có đủ bằng chứng về lợi ích lâm sàng hỗ trợ cho việc sử dụng thường xuyên của corticosteroid trong xử trí HELLP. Việc sử dụng corticosteroid có thể được minh chứng trong các tình huống lâm sàng trong đó tăng tốc độ phục hồi số lượng tiểu cầu được coi là có giá trị trên lâm sàng.

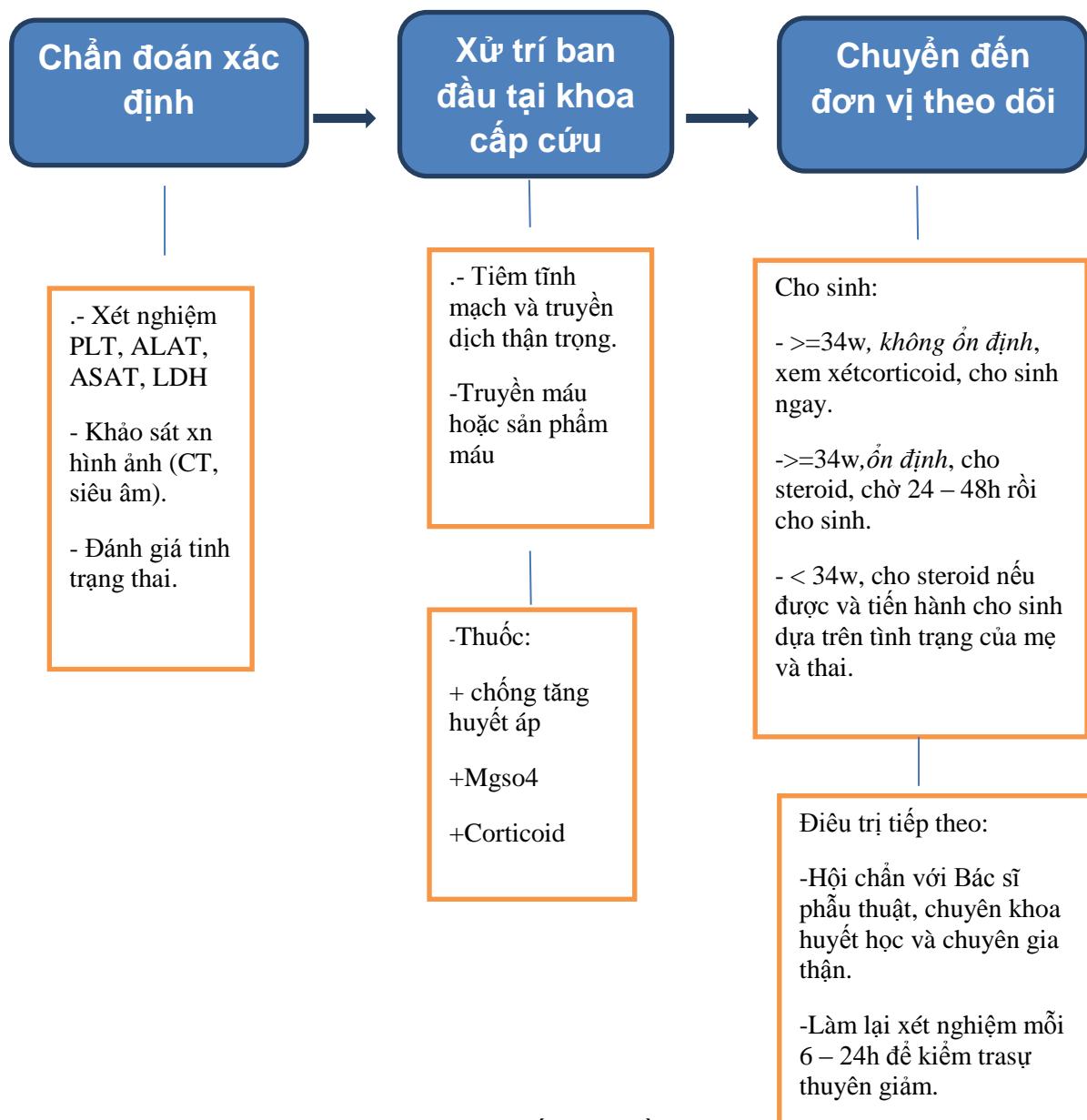
Corticosteroid đường tĩnh mạch có nhiều vượt trội so với steroid tiêm bắp và phụ thuộc vào liều. Vì vậy, điều trị tích cực với dexamethasone liều cao đã được khuyến cáo trên các phác đồ chuẩn, được sử dụng để nâng cao sự trưởng thành phổi thai nhi. Steroid cũng được cho là cải thiện tử suất thai bằng cách giảm tỷ lệ mắc hội chứng suy hô hấp và xuất huyết não thất, cũng như bệnh tật mẹ.

+ Liều đối với bệnh nhân có nguy cơ cao bị bệnh nặng (số lượng tiểu cầu <20.000 hoặc rối loạn chức năng thần kinh trung ương): 20 mg IV dexamethasone mỗi 6 giờ cho đến 4 liều.

+ Liều cho tất cả các bệnh nhân khác với hội chứng HELLP: 10 mg IV dexamethasone mỗi 6 giờ cho 2 liều sau đó 6 mg IV dexamethasone mỗi 6 giờ cho 2 liều.

+ Steroid có thể được bắt đầu khi vào khoa cấp cứu và tiếp tục trên cơ sở điều trị nội trú.Nếu không cải thiện lâm sàng hoặc cận lâm sàng tiến hành cho sinh ngay.Khi ổn định, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.

Biểu đồ dưới đây minh họa tổng quan về công tác quản lý của hội chứng HELLP



Hình 10.1 Tiếp cận điều trị

10.2 Chuyển dạ

Sinh ngã âm đạo hoặc mổ lấy thai được đặt ra nếu hội chứng HELLP xảy ra gần với thai 34 tuần tuổi, trong bối cảnh của sự trưởng thành phổi thai nhi, hoặc khi có bằng chứng về sự nguy kịch ở mẹ hoặc thai trước 34 tuần tuổi. Dùng corticoid trước sinh có thể làm tăng số lượng tiểu cầu vì vậy mà mổ lấy thai có thể được đặt ra. Hướng dẫn chung như sau:

- Nếu ở tuổi thai ≥ 34 tuần và không ổn định, cho sinh ngay lập tức.
- Nếu ở tuổi thai ≥ 34 tuần và ổn định, xem xét việc dùng steroid; đánh giá qua 24-48 giờ và cho sinh.
 - Nếu ở tuổi thai 24 - 34 tuần và ổn định, xem xét việc dùng steroid; chờ 24 - 48 giờ và đánh giá cho sinh dựa trên các tình trạng của mẹ và thai.
 - Nếu mang thai < 34 tuần với bằng chứng có sự nguy kịch cho mẹ và thai nhi, cho sinh ngay lập tức.

Mổ lấy thai so với sinh ngã âm đạo nên được lựa chọn dựa trên những điều sau đây:

- Sự chín muồi cổ tử cung.
- Kiểm tra non-stress test thai hoặc Trắc đồ sinh vật lí.
- Thăm dò Doppler động mạch rốn.

Nếu có một thai sanh non có chậm phát triển trong tử cung hoặc kết quả âm Doppler bất thường đáng kể, nên được thực hiện mổ lấy thai.

10.3 Mổ lấy thai

Trước khi thực hiện một mổ lấy thai, tình trạng giảm tiểu cầu nặng cần được khắc phục. Trong khi truyền tiểu cầu, cần thận trọng sự tăng tiêu thụ của các tiểu cầu. Liều khuyến cáo là 6 - 10 đơn vị tiểu cầu khi giảm tiểu cầu dưới 40.000 / ml. Gây mê toàn thân nên được thực hiện khi giảm tiểu cầu dưới 75.000 / ml.

Hình thành tụ máu ở các vị trí mổ xảy ra trong 20% các trường hợp. Để giảm nguy cơ này, dẫn lưu bàng quang có thể được sử dụng cho 24 - 48 giờ.

10.4 Nạo hậu sản

Nạo hậu sản làm giảm áp lực động mạch trung bình và cải thiện thiểu niệu và giảm tiểu cầu.

10.5 Điều trị tụ máu gan

Tụ máu gan thường là một khối máu tụ dưới bao.

Nếu không bị vỡ, nó có thể được điều trị bảo tồn với giám sát huyết động và tình trạng đông máu chặt chẽ. Tránh bất kỳ gia tăng áp lực trong ổ bụng, bao gồm nôn mửa, sờ nắn, hoặc chấn thương trong giao thông vận tải. Làm tiếp CT scan hoặc siêu âm cẩn thận để có được chẩn đoán.

Vỡ thường liên quan nhất đến các phần trước trên của thùy phải gan. Bệnh nhân có thể có biểu hiện đau vai, cổ trường, suy hô hấp, sốc, hoặc thai chết. Can thiệp ngay lập tức là bắt buộc khi tụ máu bị vỡ.

Cân nhắc điều trị như sau:

- Hồi sức: truyền máu và xử trí bất kỳ rối loạn đông máu với huyết tương tươi đông lạnh hoặc tiểu cầu.

- Mở bụng cấp cứu bởi bác sĩ phẫu thuật nói chung hay bác sĩ mạch máu: Căn cứ vào mức độ chảy máu, có thể đặt dẫn lưu hoặc phẫu thuật buộc (thắt) phân đoạn gan đang chảy máu làm tắc động mạch gan cấp máu cho phần gan bị ảnh hưởng, và khâu mạc nối lồng léo hoặc dạng lưới để phẫu thuật gan; Cắt thuỷ gan hoặc ghép gan ở những bệnh nhân với hoại tử gan toàn bộ cũng có thể được chỉ định trong một số trường hợp.

Do mất nhiều máu và rối loạn đông máu, tỷ lệ tử vong bà mẹ và thai nhi là gần 50%, thậm chí với điều trị.

10.6 Vận động

Bệnh nhân nên được nghỉ ngơi tại giường. Nếu có tụ máu gan, nguy cơ chấn thương nên được giảm thiểu.

10.7 Hội chẩn xem xét hội chẩn với:

- Bác sĩ phẫu thuật
- Chuyên gia huyết học
- Chuyên gia thận

10.8 Chuyển tuyến

Tình trạng của mẹ và thai nhi có thể xấu đi nhanh chóng, cần phải có một đơn vị giám sát chặt chẽ cùng 1 bác sĩ sản khoa có kinh nghiệm. Bệnh nhân, một khi

ôn định và nếu ở vùng xa xôi, nên được chuyển đến một cơ sở chăm sóc cấp 3, nơi đó có thể giám sát được tình trạng bệnh lí này.

10.9 Theo dõi điều trị

Làm lại xét nghiệm kiểm tra mỗi 6 - 12 giờ cho đến khi cải thiện đáng kể.

Xem xét steroid cho đến 2 ngày sau sinh để ngăn chặn rối loạn chức năng gan, giảm tiểu cầu, và thiếu niệu trở lại.

Tóm lại:

- Điều trị hiệu quả duy nhất là nhanh chóng lấy ngay thai nhi ra khỏi bụng mẹ.
- Một số thuốc men đã được nghiên cứu để điều trị hội chứng HELLP, nhưng các chứng cứ còn mâu thuẫn quanh việc magnesium sulfate có giúp làm giảm nguy cơ co giật dẫn đến sản giật hay không
- Tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa được xử trí bằng huyết tương tươi đông lạnh để bồi hoàn lại các protein có chức năng đông máu.
- Có thể cần phải truyền máu để giải quyết tình trạng thiếu máu.
- Trong các trường hợp nhẹ, chỉ cần dùng corticoid và các thuốc hạ huyết áp (labetalol, hydralazine, nifedipine) là đủ.
- Thường cần thiết phải dùng dịch truyền tĩnh mạch.
- Các trường hợp xuất huyết nặng ở gan đe dọa tính mạng có thể được điều trị bằng phương pháp làm tắc mạch gan.

XI. BIẾN CHÚNG:

11.1 Mẹ

Tỷ lệ tử vong ở bà mẹ trong khoảng từ 1% - 3%, với tỷ lệ tử vong chu sinh là 35%. HELLP độ 1 hoặc hoan toan có với tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong chu sinh cao nhất. 60% các ca tử vong xảy ra ở những bệnh nhân độ 1. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, Haddad và cộng sự (2000) đã mô tả 183 phụ nữ bị hội chứng HELLP trong đó 40% có biến chứng xấu trong đó có hai ca tử vong mẹ.

Xuất huyết não là phát hiện khám tử thi phổ biến nhất. Phụ nữ bị hội chứng HELLP cũng có nguy cơ cao phát triển bệnh cao huyết áp và bệnh tim mạch. Tỉ lệ tụ

máu dưới bao gan là 1,6%. Các biến chứng khác bao gồm sản giật - 6%, nhau nhau bong non - 10%, tổn thương thận cấp tính - 5%, và phổi phù - 10%, các biến chứng nghiêm trọng khác bao gồm đột quy, rối loạn đông máu, suy hô hấp cấp tính, và nhiễm trùng huyết.

Phụ nữ bị tiền sản giật do hội chứng HELLP thường có biến chứng nặng nề hơn so với những người không bị hội chứng này (Kozic, 2011; Martin, 2012, 2013). Trong đánh giá của họ về 693 phụ nữ bị hội chứng HELLP, Keiser và đồng nghiệp (2009) báo cáo rằng 10% có sản giật đồng thời. Sep và cộng sự (2009) cũng mô tả có sự gia tăng đáng kể các biến chứng nguy hiểm ở phụ nữ bị hội chứng HELLP so với những với những người chỉ bị tiền sản giật đơn thuần, bao gồm sản giật - 15% so với 4%; sinh non - 93% so với 78%; và tỷ lệ tử vong chu sinh - 9% so với 4%. Drakeley và cộng sự (2002) đã mô tả 72 phụ nữ bị tiền sản giật và suy thận. Một nửa đã có hội chứng HELLP, và một phần ba có nhau bong non. Haddad và các cộng sự (2000) báo cáo rằng 5% của 183 phụ nữ với hội chứng HELLP có tổn thương thận. Tuy nhiên một nửa trong số này, cũng có một đứt nhau thai, và có hầu hết xuất huyết sau sinh

Tóm lại, biến chứng về phía mẹ có thể bao gồm những điều sau đây:

- Huyết học: DIC (Đông máu nội mạch lan tỏa: 20%), chảy máu, tụ máu.
- Tim: ngừng tim, thiếu máu cục bộ cơ tim.
- Phổi: phù phổi 6%, suy hô hấp, tắc mạch phổi, hội chứng suy hô hấp người lớn (ARDS).
- CNS: Xuất huyết/đột quy, phù não, huyết khối tĩnh mạch trung tâm, động kinh, bong võng mạc.
- Thận: Suy thận cấp 7%, suy thận mãn tính cần được lọc máu.
- Gan: gan (thường là dưới bao) tụ máu bị vỡ có thể, cỏ trưởng, đái tháo nhạt nephrogenic.
- Nhiễm trùng.

11.2 Thai nhi

- Tử vong sơ sinh ngay sau sinh:

Khi nghiên cứu triệu chứng lâm sàng và hậu quả của hội chứng HELLP, Dreyfus và cộng sự đã thấy rằng: ngoài những biến chứng trầm trọng gây nên cho

thai phụ như chảy máu, suy gan, suy thận cấp hội chứng HELLP còn gây nên một tỷ lệ sơ sinh chết sau sinh thay đổi 7,7 - 60% và biến chứng rau bong non của hội chứng này là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong sơ sinh sau sinh. Đồng thời khuyến cáo tỷ lệ tử vong sơ sinh sẽ tăng cao nếu không tiến hành đình chỉ thai nghén ngay sau khi có những biểu hiện rõ ràng của hội chứng HELLP, nhất là khi thai nghén vào đầu tuần thứ 32 của thai kỳ.

- Cân nặng thấp và non tháng :

Nghiên cứu của Dreyfus năm 1997 cho thấy những thai phụ có hội chứng HELLP thì 82% trẻ bị sinh non, chủ yếu ở tuần thứ 32 và 31% trường hợp thai nhi chậm phát triển trong tử cung.

Tỷ lệ bệnh tật và tử vong chu sinh trong HELLP liên quan đến sinh non. HELLP độ 1 và 2 (theo phân độ của Mississippi) có xu hướng sinh non. Những tổn thương cho trẻ sơ sinh có liên quan đến cân nặng lúc sinh xung quanh 700 gr. Tuổi thai trước 25 tuần hoặc trọng lượng trẻ dưới 700gr thì khả năng sống sau sinh thấp. Trong khi đó, tuổi thai trên 26 tuần hoặc trọng lượng trên 700gr thì lạc quan hơn đặc biệt nếu có chỉ định corticoid giúp trưởng thành phổi cho thai và giảm nguy cơ xuất huyết não thất. Những cố gắng để đạt cân nặng lúc sinh trên 600 gr và được điều trị corticoid trong 48h và mổ để giúp cải thiện sự sống cho thai.

- Thai chết lưu trong tử cung:

Đây là biến chứng nặng nề của TSG gây nên cho trẻ sơ sinh. Tình trạng bệnh lý trầm trọng của TSG đã gây nên những rối loạn về tuần hoàn tử cung - rau và hậu quả của những rối loạn này là gây nên ngừng trệ trao đổi chất mẹ - thai nhi dẫn đến thai chết trong tử cung. Nghiên cứu của Sibai và cộng sự về ảnh hưởng của THA trong thời kỳ thai nghén cho thấy những thai phụ có hội chứng HELLP thì tỷ lệ thai chết trong tử cung là 19.3%, tỷ lệ này tăng lên nếu như tuổi thai dưới 30 tuần (22%).

Cũng liên quan tới thai chết trong tử cung, theo Lansac thì khi lượng acid uric tăng trên 600 μ mol/l gần như 100% thai chết trong tử cung.

Như vậy mức độ trầm trọng của bệnh với biểu hiện của hội chứng HELLP và lượng acid uric tăng cao trong TSG cùng với tuổi thai < 30 tuần đã làm tăng tỷ lệ thai chết trong tử cung.

Bảng 11.1 Một số biến chứng HELLP

Theo BMC Pregnancy and Childbirth (2009)

➤ Biến chứng mẹ	Tần suất
Sản giật	4 - 9
Bong nhau	9 - 20
DIC	5 - 56
Suy thận cấp	7 - 36
Tụ máu nặng	4 - 11
Phù não	1 - 8
Phù phổi	3 - 10
Tụ máu vết thương/ Nhiễm trùng sau mổ	7 - 14
Chảy máu bao gan	0,9 - <2
Vỡ gan	>200 case hoặc khoảng 1,8%
Nhồi máu gan	>300 case liên quan đến APS
Nhồi máu tái phát	Liên quan đến đột biến gene prothrombin 2010a
Tồn thương thận	1
Nhồi máu não	Một vài case
Xuất huyết não	1,5 - 40
Tử vong mẹ	1 - 25

➤ Biến chứng thai	
Chết thai	7,4 - 34
IUGR	38 - 61
Sinh non	70
Huyết khối trước sinh	15 - 50
RDS	4,7 - 40

XII. CHĂM SÓC HẬU SẢN, HẬU PHẪU

Thường các xét nghiệm trở về bình thường bắt đầu 48 giờ sau sanh và đa số về bình thường sau 72 giờ.

Các bệnh nhân phải được theo dõi cho đến khi:

- Tiêu cầu trở về bình thường và LDH giảm.
- Lượng nước tiểu đạt 100 ml/ giờ.
- HA < 150/100 mmHg.
- Các dấu hiệu lâm sàng về bình thường.

Dexamethasone vẫn cho tiếp tục liều 12mg/12 giờ IV cho đến khi các xét nghiệm về bình thường, sau đó sẽ dùng liều 5 mg/12 giờ x 2 IV.

XIII. TIỀN LUỢNG

Theo Martin .JN và cộng sự (2012):

- Tỷ lệ tử vong mẹ khoảng 1%.
 - Tỷ lệ tử vong con từ 10% – 60% tùy thuộc vào tình trạng bệnh của mẹ.
- Thường những thai nhi này bị suy dinh dưỡng trong tử cung hoặc bị suy hô hấp.

- 19 – 27% sẽ bị hội chứng HELLP ở lần mang thai kế tiếp.
- 43% bị tiền sản giật trong những lần mang thai sau.

ĐẺ KHÓ DO VAI

I. ĐẠI CƯƠNG

Đẻ khó do vai được định nghĩa là một cuộc sinh ngả âm đạo đòi hỏi thêm các thủ thuật sản khoa khác để sô thai sau khi đã sô đầu nhưng sô vai thất bại với lực kéo vừa phải. Đẻ khó do vai xảy ra khi vai trước hoặc vai sau (ít gấp) của thai mắc vào khớp mu hoặc móm nhô của mẹ.

Tỷ lệ chung của đẻ khó do vai thay đổi theo cân nặng thai nhi. Khoảng 0.6 - 1.4% tất cả các trẻ có cân nặng khi sinh 2500 – 4000 g, tăng lên tới 5 - 9% số trẻ có cân nặng khi sinh từ 4000 – 4500 g ở các bà mẹ không bị tiêu đường. Thật không may, hầu hết các trường hợp đẻ khó do vai không thể dự báo chính xác và dự phòng được bởi hiện tại không có phương pháp chính xác để chẩn đoán. Vì vậy, tình huống cấp cứu sản khoa này tiếp tục gợi lên nỗi sợ hãi và lo sợ cho các bác sĩ (BS), nữ hộ sinh.

II. YẾU TỐ NGUY CƠ

Có nhiều yếu tố của mẹ, thai nhi và cuộc chuyển dạ liên quan đến tình trạng đẻ khó do vai. Đẻ khó do vai hay gặp hơn ở trẻ sinh ra từ mẹ mắc ĐTD. Keller và cộng sự (1991) đã xác định tình trạng đẻ khó do vai trong 7% biến chứng thai kì là bởi ĐTD thai nghén. ĐTD làm nguy cơ đẻ khó do vai cao hơn 6 lần bình thường, khi xảy ra đẻ khó do vai thì nguy cơ kết cục xấu cho thai nhi cũng cao hơn. McFarland và cộng sự báo cáo rằng thai to ở các bà mẹ mắc ĐTD đặc trưng bởi vai và chu vi đầu lớn hơn, giảm tỉ lệ đầu/vai, lượng mỡ của cơ thể cao hơn và nếp nhăn trán dày hơn so với trẻ sơ sinh có cùng cân nặng và chiều dài lúc sinh ở các bà mẹ không mắc ĐTD. Dù bất kỳ nguyên nhân gì thì việc điều trị tích cực ĐTD sẽ làm giảm thiểu nguy cơ thai to và đẻ khó do vai.

Định nghĩa được đề xuất cho thai to bao gồm các trường hợp cân nặng trẻ sơ sinh > 90th percentile so với tuổi thai của nó hoặc lớn hơn điểm cắt đặc hiệu, phổ biến nhất là 4000 g hoặc 4500 g. Bảng 2.2 cho thấy đẻ khó do vai có liên quan với trọng lượng lúc sinh tại BV Parkland (1994).

Bảng 2.1 Yếu tố nguy cơ của đẻ khó do vai

Mẹ	Thai	Chuyển dạ
ĐTD trước khi có thai hoặc trong thai kỳ.	Thai to	Pha tích cực kéo dài
Béo phì (BMI >30 kg/m ²)	Thai già tháng	Giai đoạn II kéo dài
Mẹ thấp (< 1.5 m)	Giới nam	Hỗ trợ sinh ngã âm đạo (forcep hoặc giắc hút)
Tiền sử đẻ khó do vai	Đa thai	Khởi phát chuyển dạ
Khung chậu bất thường		Tăng go với Oxytocin
Tiền sử con to (> 4000 g)		Gây tê ngoài màng cứng
Mẹ lớn tuổi		Chuyển dạ cực nhanh
Tăng cân quá mức		

Bảng 2.2 Tỷ lệ đẻ khó do vai theo cân nặng lúc sinh ở trẻ sơ sinh đơn thai sinh ngã âm đạo tại Bệnh viện Parkland (1994).

Birthweight Group	Births No.	Shoulder Dystocia No. (%)
≤ 3000 g	2953	0
3001-3500 g	4309	14 (0.3)
3501-4000 g	2839	28 (1.0)
4001-4500 g	704	38 (5.4)
> 4500 g	91	17 (19.0)
All weights	10,896	97 (0.9)

Rõ ràng, tỉ lệ đẻ khó do vai tăng theo trọng lượng nhưng hầu hết khoảng ½ trẻ sơ sinh đẻ khó do vai có trọng lượng nhỏ hơn 4000 g. Một nghiên cứu gần đây khẳng định rằng thai to (cân nặng lúc sinh ≥ 3500 g) có giá trị dự báo đẻ khó do vai đáng tin cậy hơn so với ĐTD và đẻ hỗ trợ dụng cụ. Trong khi nhiều nhà nghiên cứu đề xuất các phép đo bằng siêu âm khác nhau để dự đoán thai to và cảnh báo nguy cơ

đẻ khó do vai (Chu vi bụng >350 mm, Đường kính lưỡng vai, Ước tính trọng lượng thai nhi bằng siêu âm 3D) thì dựa vào bằng chứng cứ mức độ A, ACOG cho rằng việc chẩn đoán thai to là không chính xác. Tuy nhiên, ACOG hỗ trợ việc sử dụng giá trị 4500 g để chẩn đoán thai to, bởi vì tại cân nặng này nguy cơ bệnh tật của trẻ sơ sinh tăng mạnh. Sự hữu ích của siêu âm cho dự đoán thai to tiếp tục bị hạn chế bởi thực tế, trọng lượng dự đoán của thai nhi ít chính xác ở các cân nặng cao hơn. Hơn nữa, ở quý III của thai kỳ, siêu âm chỉ có độ nhạy 60% cho các thai >4500 g.

Mẹ béo phì cũng có liên quan tới thai to. Do đó, phụ nữ béo phì có nguy cơ cao hơn đối với đẻ khó do vai. Tương tự, mang thai kéo dài cũng làm tăng nguy cơ thai to. Do đó, đẻ khó do vai ở mẹ lớn tuổi có liên quan tới sự tăng tỉ lệ mắc đồng thời các bệnh khác như ĐTD và béo phì. Trung bình, phụ nữ đã mang thai nhiều lần thường lớn tuổi và nặng cân hơn so với phụ nữ mang thai lần đầu. Vì vậy, họ có khả năng sinh những em bé lớn hơn và có nhiều khả năng mắc cũng như tiến triển bệnh ĐTD. Ngoài ra, phụ nữ mang thai nhiều lần còn có khả năng bị chuyển dạ nhanh (giai đoạn II <15 phút) cao hơn, điều này làm tăng nguy cơ đẻ khó do vai.

Tiền sử đẻ khó do vai không có sự liên quan hằng định với tỉ lệ tái phát và tỉ lệ tái phát này có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Mới đây, một nghiên cứu cho thấy khoảng 12% các phụ nữ có tiền sử đẻ khó do vai sẽ có tình trạng đẻ khó tái diễn trong lần mang thai tiếp theo, với nguy cơ là 1/8. Overland và cộng sự đã báo cáo rằng nguy cơ tái phát trong lần sinh thứ hai là 7.3%, tuy nhiên cho đến nay *trọng lượng thai khi sinh lại là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất*. Sau khi bị đẻ khó do vai trước đó thì việc mổ lấy thai hay sinh đường âm đạo là đều có thể được; quyết định này cần được đưa ra bởi thai phụ và BS điều trị. Tuy nhiên, tỉ lệ chính xác thì vẫn chưa được biết rõ vì các BS và bệnh nhân thường không có gắng thử nghiệm cho chuyển dạ nếu đã có tiền sử xảy ra các biến chứng lúc sinh hay chấn thương thai nhi trước đó.

Cuối cùng, mối liên quan giữa việc tăng cân quá mức, mang thai kéo dài, mẹ lớn tuổi, thai nhi có giới tính nam, tăng go với oxytocin, mang thai nhiều lần và gây tê ngoài màng cứng với đẻ khó do vai là không rõ ràng, cho dù chúng tồn tại độc lập hay có thể do sự tác động của các yếu tố gây nhiễu. Trong mỗi trường hợp, các yếu tố nguy cơ là có thể xác định được, nhưng giá trị tiên đoán của chúng lại không đủ cao trong thực hành lâm sàng. Vì vậy, không thể dự đoán đẻ khó do vai một cách chính xác để có thể sàng lọc một cách rộng rãi.

III. BIẾN CHỨNG

Thất bại trong việc sô vai sẽ tự đặt cả mẹ và thai đứng trước nguy cơ thương tổn liên quan đến sinh đẻ vĩnh viễn. Tỷ lệ mắc bệnh của mẹ và thai tăng lên cùng với số lượng thủ thuật được sử dụng để xử trí đẻ khó do vai.

Bảng 3.1 Biến chứng cho mẹ và thai của đẻ khó do vai

Mẹ	Thai
Băng huyết sau sinh	Tổn thương đám rối thần kinh cánh tay
Rách tầng sinh môn hoặc đáy chậu độ III hoặc IV	Tử vong
Tách khớp mu, có hoặc không có bệnh lý thần kinh đùi thoảng qua	Ngạt, có hoặc không có tổn thương thần kinh vĩnh viễn
Dò âm đạo-trực tràng	Gãy xương đùi và xương cánh tay
Vỡ tử cung	

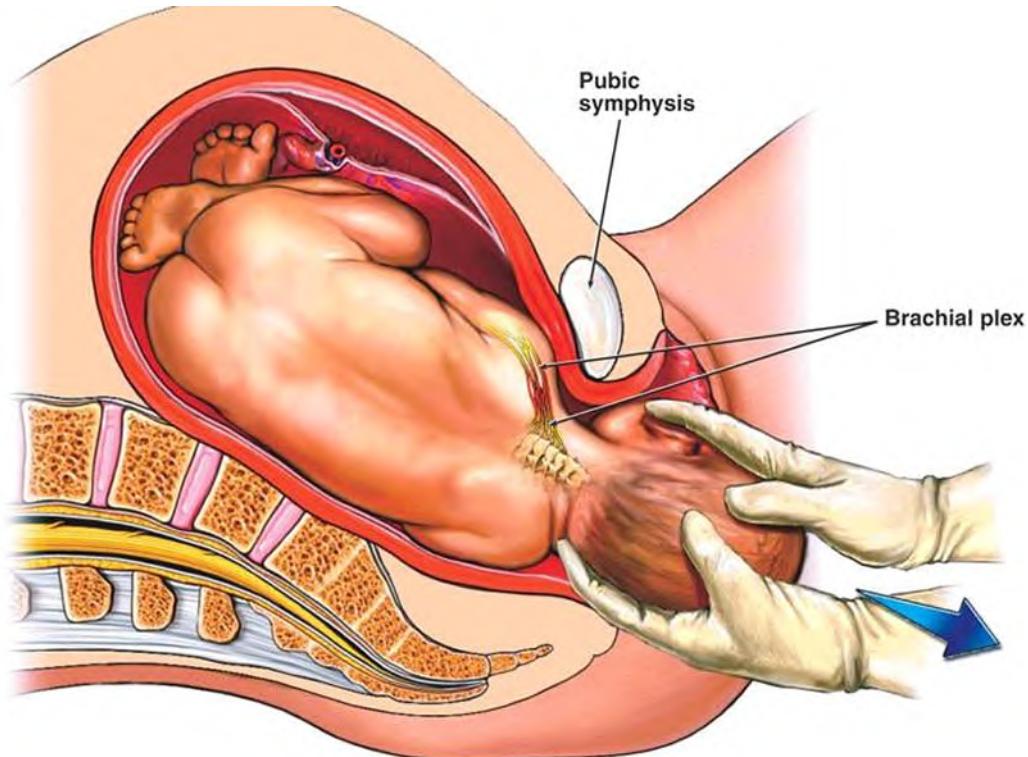
3.1 Về phía mẹ

Các biến chứng thường gặp cho sản phụ là băng huyết và rách đáy chậu độ III-IV. Các biến chứng khác của mẹ được báo cáo là rách cổ tử cung, âm đạo và mất trương lực bàng quang. Cần lưu ý rằng các biện pháp “anh hùng” như thủ thuật Zavanelli và rạch khớp mu thường gắn liền với nguy cơ của mẹ.

3.2 Về phía con.

Tổn thương đám rối thần kinh cánh tay (TTĐRTKCT) là một trong những biến chứng quan trọng và nguy hiểm nhất cho thai nhi trong đẻ khó do vai. Trong các báo cáo, tỷ lệ TTĐRTKCT do biến chứng của đẻ khó do vai thay đổi từ 4 - 40%. TTĐRTKCT có thể nằm ở phần trên (liệt Erb-Duschenne: tổn thương rễ thần kinh C5 - C6) hoặc dưới của đám rối (liệt Klumpke: tổn thương rễ thần kinh C8 - T1), thường do việc kéo căng của đám rối trong quá trình sô thai, trong đó lực kéo trong quá trình sô vai trên được cho là một nguy cơ đặc biệt. Quan trọng hơn, đây có thể không phải là yếu tố duy nhất dẫn tới TTĐRTKCT. Dựa vào phân mềm máy tính, Gonik và cộng sự (2003) đã chứng minh sự căng ra của đám rối thần kinh cánh tay

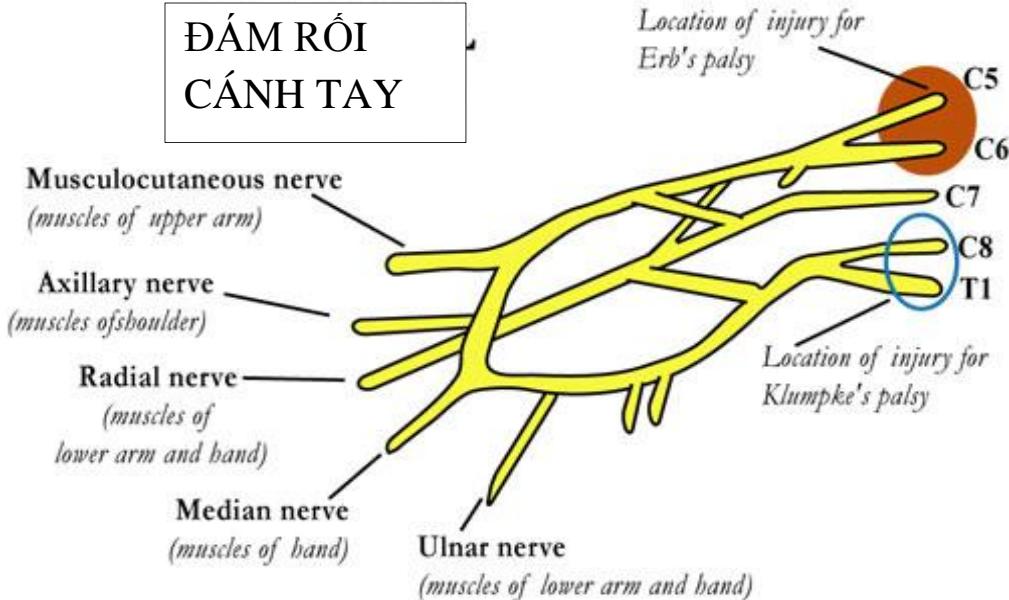
phần lớn là do lực đẩy từ bên trong (bao gồm sức rặn của mẹ và cơn co tử cung) hơn là lực kéo từ bên ngoài.



Hình 3.1 Tồn thương đám rối thần kinh cánh tay trong đẻ khó do vai.

Hơn nữa, Jennett và cộng sự (2001, 2002) đã trình bày một bằng chứng cho rằng đám rối thần kinh cánh tay có thể đã tự tồn thương trước đó, thậm chí xảy ra trước khi chuyển dạ. Cũng đồng ý với nghiên cứu này, Alexander và cộng sự (2008) đã báo cáo 4 trường hợp tồn thương đám rối thần kinh cánh tay ở phụ nữ sinh mổ mà không chuyển dạ. Hơn nữa, thực hiện điện cơ đồ sớm sau sinh (trong 24 - 48h) có thể giúp xác định thời gian TTĐRTKCT. Bằng chứng trên điện cơ đồ của việc cắt bỏ dây thần kinh chi phối cơ thường đòi hỏi 10 - 14 ngày để phát triển. Vì thế, phát hiện của nó trong giai đoạn sơ sinh sớm sẽ khẳng định chắc chắn rằng tồn thương xảy ra trước khi sinh. Bên cạnh đó, Suneet P Chauhan và cộng sự (2007) so sánh đẻ khó do vai có và không có TTĐRTKCT đã chứng minh rằng, trong số những trẻ có và không có gãy xương đồng thời, có sự gia tăng đáng kể nguy cơ TTĐRTKCT nếu sử dụng từ ba thủ thuật trở lên so với dùng 2 thủ thuật hoặc ít hơn.

ĐÁM RỐI CÁNH TAY



Hình 3.2 Cơ chế liệt Erb và liệt Klumpke

Ngoài ra, một số bệnh lý phổ biến khác từ đẻ khó do vai bao gồm gãy xương đòn và xương cánh tay, thường khỏi hẳn không để lại dị tật. Mặc dù liên quan với đẻ khó do vai, gãy xương đòn thường không có triệu chứng lâm sàng. Các nhà nghiên cứu đã kết luận rằng gãy xương đòn là không thể tránh khỏi, không thể đoán trước và không có hậu quả lâm sàng (Lam và cộng sự, 2002). Một vài trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn đến ngạt và tử vong.

IV. CHẨN ĐOÁN

Đẻ khó do vai điển hình được chẩn đoán bởi dấu hiệu “cổ rùa”: sau khi đầu thai nhi đã sô ra thì nó sẽ thu lại và ép chặt vào âm hộ. Cầm thai nhi thụt lại và ép chặt vào tầng sinh môn. Để chẩn đoán khách quan hơn, Spong và cộng sự (1995) đã đề xuất phương pháp xác định đẻ khó do vai là “prolonged head-to-body delivery time” (>60 giây) và/hoặc cần thiết sử dụng các thủ thuật sản khoa bổ sung. Tác giả sử dụng khoảng thời gian 60 giây bởi vì trong nghiên cứu của họ, nó xấp xỉ 2 lần độ lệch chuẩn, có nghĩa là giá trị so với “head-to-body delivery time” để việc sô thai không có biến chứng. Tuy nhiên, dữ liệu về phương pháp này không được thu thập thường xuyên và vẫn chưa có một tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng cho đẻ khó do vai.

ACOG khuyến cáo nhân viên y tế nên thường xuyên quan sát các yếu tố sau (Chứng cứ mức độ IV):

- Khó sờ mặt và cầm.
- Đầu còn áp chặt vào âm hộ hoặc thậm chí thụt vào (“đầu hiệu cổ rùa”).
- Đầu không trở về được vị trí ban đầu.
- Vai không xuống được.



Hình 4.1 Dấu hiệu “cổ rùa”.

V. DỰ PHÒNG TRƯỚC SINH

Như đã nêu ở trên, đẻ khó do vai phần lớn không thể dự báo chính xác và phòng ngừa trước được (RCOG, chứng cứ mức độ III). Mặc dù đẻ khó do vai có một vài yếu tố nguy cơ rõ ràng, nhưng việc xác định các yếu tố nguy cơ cho từng trường hợp riêng lẻ là không thể. Gurewitsch và cộng sự (2007) cho rằng dự phòng đẻ khó do vai cho cộng đồng nói chung thì không khả thi, nhưng sự can thiệp ở những phụ nữ có tiền sử đẻ khó do vai có thể làm giảm tối đa sự tái phát và các bệnh lý liên quan. Thế nên, ở những sản phụ có tiền sử đẻ khó do vai, *trọng lượng thai ước tính, tuổi mẹ, khả năng dung nạp glucose của mẹ và mức độ nghiêm trọng của chấn thương ở trẻ sơ sinh trước cần được đánh giá và những rủi ro, lợi ích của mổ lấy thai (MLT) cần thảo luận với sản phụ (ACOG, khuyến cáo mức độ C)*.

Các nghiên cứu liên quan đến khởi phát chuyển dạ (KPCD) đã được chia thành ba loại: KPCD cho thai to ở sản phụ không mắc ĐTD, KPCD cho thai to ở sản phụ mắc ĐTD, KPCD cho dự phòng thai to ở bệnh nhân mắc ĐTD. Không có bằng chứng ủng hộ KPCD ở sản phụ không mắc ĐTD có thai đủ tháng mà được cho là thai to (RCOG, khuyến cáo hạng A). KPCD ở sản phụ không mắc ĐTD mà chỉ có dấu hiệu nghi ngờ thai to không cải thiện kết quả của mẹ cũng như thai và nó không

có hiệu quả trong việc giảm sự xuất hiện của đẻ khó do vai và giảm tỷ lệ MLT. RCOG cũng khẳng định MLT chọn lọc không được khuyến cáo để giảm nguy cơ bệnh tật tiềm ẩn cho thai mà bị nghi ngờ thai to ở mẹ không mắc ĐTD (Khuyến cáo hạng C). Trong một phân tích chi phí - hiệu quả cho việc quản lý thai nghén ở các thai có cân nặng ước tính 4500g, Herbst và cộng sự cho rằng *theo dõi định kỳ là phương pháp chi phí hiệu quả nhất để điều trị thai nhi với nghi ngờ thai to ở sản phụ không mắc ĐTD*. Ở phụ nữ mắc ĐTD, glucose máu nên được kiểm soát ở mức gần sinh lý trước khi thụ thai và trong suốt thai kỳ để giảm khả năng bong tự phát, dị dạng thai nhi, thai to, chết trong tử cung, mắc bệnh sơ sinh (ACOG, khuyến cáo mức độ B). Kết thúc thai kỳ sớm có thể được chỉ định ở các sản phụ có bệnh lý mạch máu, bệnh lý thận, kiểm soát glucose máu kém hoặc thai lưu trước đó. Ngược lại, ĐTD được kiểm soát tốt thì có thể cho phép sản phụ tiếp tục thai kỳ cho đến ngày sinh dự đoán miễn là các xét nghiệm trước sinh ổn định.

ACOG khuyến cáo rằng KPCD chọn lọc hoặc MLT chọn lọc cho tất cả sản phụ nghi ngờ thai to là không thích hợp bởi vì thực tế siêu âm không chẩn đoán chính xác thai to. Một nghiên cứu sử dụng mô hình phân tích quyết định ước tính rằng hàng năm nếu tất cả thai nhi có cân nặng dự đoán ≥ 4000 g được chỉ định MLT do lo ngại đẻ khó do vai thì sẽ có thêm 2345 trường hợp MLT, đòi hỏi chi phí khoảng 4.9 triệu USD chỉ để dự phòng TTĐRTKCT không vĩnh viễn bởi đẻ khó do vai. Cuối cùng, ACOG (2002) đã kết luận rằng *tiến hành MLT cho tất cả các sản phụ nghi ngờ mang thai to là không hợp lý*, ngoại trừ, nếu trọng lượng thai ước tính được khoảng trên 5 kg ở sản phụ không mắc ĐTD và trên 4,5 kg ở sản phụ mắc ĐTD (Khuyến cáo mức độ C).

VI. XỬ TRÍ TRONG LÚC SINH

Bởi vì đẻ khó do vai không thể tiên lượng chính xác, BS nên nắm vững các nguyên tắc cơ bản và được huấn luyện tốt để sẵn sàng đối phó với cấp cứu sản khoa này. Sau khi sổ đầu, dây rốn bị ép ở trong âm đạo làm cho nồng độ oxy của thai nhi giảm xuống. Do đó, việc giảm thời gian từ khi sổ đầu đến sổ vai là một yếu tố quan trọng cho khả năng sống sót của thai nhi. Một lực kéo nhẹ ban đầu được khuyến cáo là cần thiết để hỗ trợ cho sức rặn của mẹ. Một vài BS lâm sàng ủng hộ việc thực hiện cắt rộng tầng sinh môn với thuốc giảm đau hợp lý, nhằm giảm bớt sự cản trở của phần mềm và cho phép có khoảng rộng để thực hiện thủ thuật kéo vai. Ngoài ra nhiều thủ thuật có thể được sử dụng để giải phóng vai trước bị mắc kẹt phía sau khớp mu.

6.1 Các thủ thuật hỗ trợ đẻ khó do vai

6.1.1 Thủ thuật Án trên xương mu

Thủ thuật này được thực hiện bởi người phụ trong để giải phóng vai bị mắc kẹt trong khi người đỡ đẻ sẽ kéo đầu thai nhi xuống dưới. Nó làm giảm đường kính lưỡng vai và xoay vai trước vào đường kính chéo của khung chậu. Lực án chêch 45° so với phương thẳng đứng. Vai thai nhi được đẩy xuống và sang bên về phía ngực. Nếu chuyển dạ không thành công, có thể dùng động tác lắc để đánh bật vai ra khỏi phía sau khớp mu, nhưng cũng không có sự khác biệt rõ ràng về hiệu quả giữa hai động tác này.

6.1.2 Thủ thuật McRoberts

Đây là thủ thuật đầu tay để xử trí đẻ khó do vai. Được mô tả bởi Gonik và cộng sự 1983 và đặt tên theo William A.McRoberts , Jr, người đã áp dụng phổ biến kĩ thuật này ở trường ĐH Texas tại Houston. Kĩ thuật này bao gồm di chuyển chân từ bàn đạp và gấp tối đa lên bụng (tư thế gối-ngực).

Gherman và cộng sự (2000) đã phân tích kĩ thuật McRoberts bằng việc sử dụng chụp X-Quang xương chậu. Họ nhận thấy rằng thủ thuật này giúp duỗi thẳng xương cùng tương đối so với đốt sống thắt lưng, giúp xoay khớp mu về phía đầu của mẹ và sự giảm góc nghiêng khung chậu. Mặc dù điều này không làm tăng kích thước khung chậu, nhưng sự xoay khung chậu có xu hướng giúp sô vai trước. Gonik và cộng sự (1989) đã kiểm tra lại thủ thuật McRoberts một cách khách quan với mô hình phòng thí nghiệm và nhận thấy rằng thủ thuật này giúp giảm việc can thiệp forcep để sô vai.



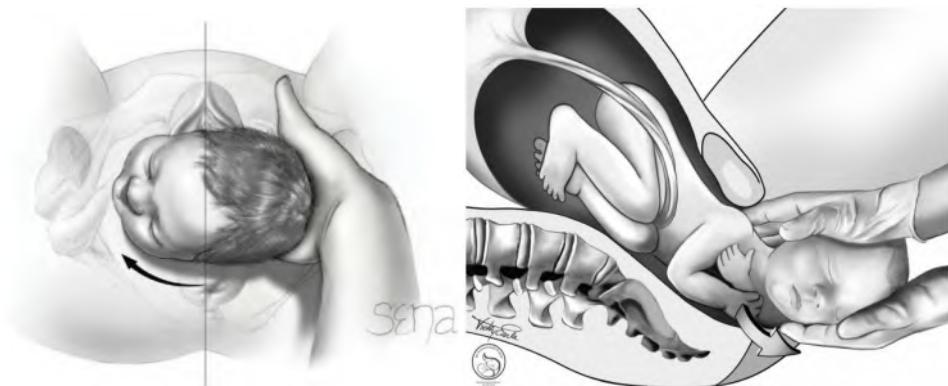
Hình 6.1 Thủ thuật án trên xương mu và thủ thuật McRoberts



Hình 6.2 Thủ thuật McRoberts

6.1.3 Thủ thuật Wood's corkscrew

Woods (1943) báo cáo rằng bằng cách quay dần dần vai sau 180° theo hình xoắn ốc, vị trí chèn ép của vai trước có thể được giải phóng. Woods đã mô tả kỹ thuật này dựa trên một định luật vật lý nổi tiếng được áp dụng cho ốc vít: “Ốc vít có một mặt phẳng nghiêng hình xoắn ốc liên tục khớp vào những đường rãnh thích hợp. Khi muốn tháo ốc vít những đường rãnh này sẽ tạo ra kháng lực lớn nhất nếu ta kéo thẳng trực tiếp. Do đó *kéo thẳng trực tiếp để tháo ốc vít là cách tháo khó nhất.*” Áp dụng định luật này trên thực tế, thai nhi được xem như cái ốc vít, trong đó vai trước và vai sau sẽ đi qua 3 đường rãnh tạo bởi khớp mu, mỏm nhô xương cùng và xương cụt. Thủ thuật này được thực hiện khi thủ thuật McRoberts thất bại. Trong thủ thuật Woods kinh điển dành cho kiểu thế chầm phải, bàn tay trái ấn ở mông của thai nhi qua thành bụng của mẹ và đẩy mạnh xuống dưới, cùng lúc đó, hai ngón tay của hai bàn tay phải đặt ở phía trước của vai sau và đẩy hướng lên trên cùng chiều kim đồng hồ theo chu vi của vòng tròn tạo bởi tầng sinh môn tới ngang mức hoặc qua vị trí 12 giờ để sờ vai sau. Lực đẩy trên mông thai nhi nên do chính người làm thủ thuật đẩy chứ không phải do người phụ đẩy, mục đích là kết hợp đồng thời lực của hai tay để tháo xoắn “con ốc thai nhi”. Tiếp đó, đai vai sẽ trùng vào một trong các đường kính chéo của khung chậu và cuối cùng là sự sỗ vai trước.

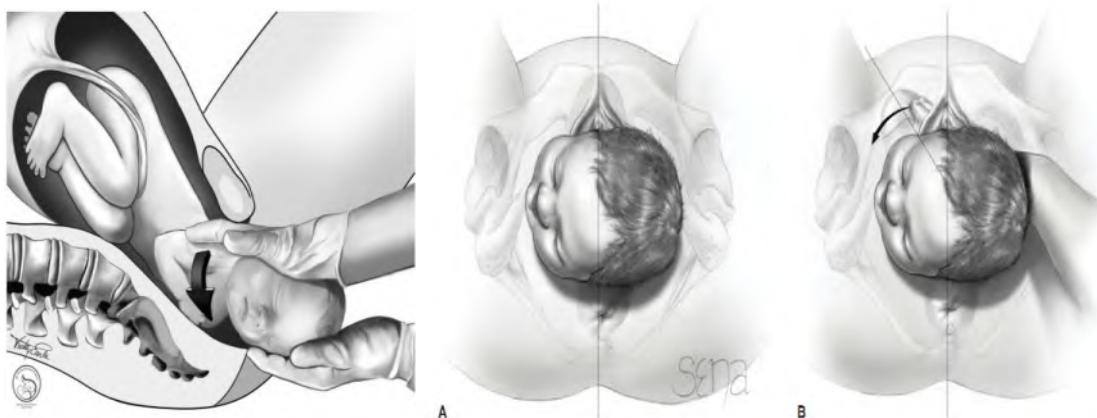


Hình 6.3 Thủ thuật Wood's corkscrew.

6.1.4 Thủ thuật Rubin: gồm thủ thuật Rubin I và Rubin II

Trong thủ thuật Rubin I, vai thai nhi được lắc từ bên này sang bên kia bằng lực tác dụng qua thành bụng người mẹ để làm trượt vai trước ra khỏi chỗ kẹt và cho phép vai tìm đường kính thuận lợi hơn để đi qua khung chậu. Nếu không thành công, có thể áp dụng thủ thuật Rubin II bằng cách dùng 2 ngón tay đưa vào trong âm đạo áp vào cạnh sau vai trước. Sau đó, đẩy vai về phía trước ngực để xoay vai và

giảm đường kính lưỡng vai. Phương pháp này hầu hết được áp dụng cho trường hợp mắc kẹt cả hai vai, trong đó nhằm tạo ra một đường kính lưỡng vai nhỏ nhất và xoay vai về phía trước vào đường kính chéo thuận lợi hơn.



Hình 6.4 Thủ thuật Rubin I, II.

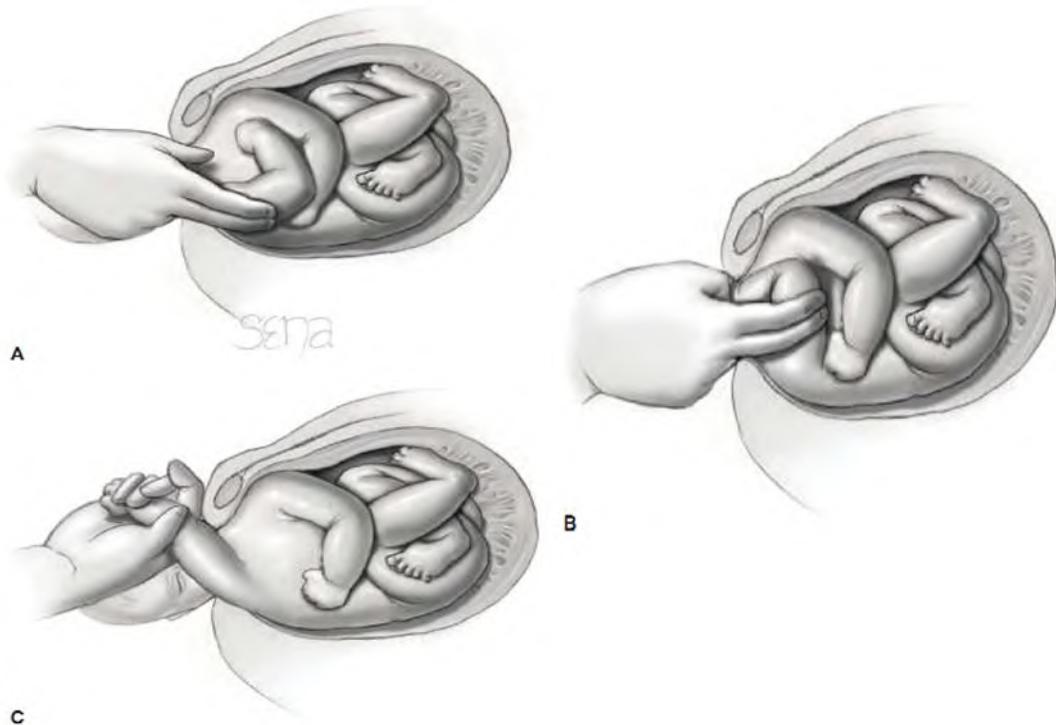
6.1.5 Thủ thuật kéo tay sau

Nếu đến lúc này mà vẫn chưa sờ được vai và nếu gây mê tại chỗ vẫn chưa hiệu quả thì nên gây mê toàn thân để làm những thủ thuật tiếp theo. Thủ thuật kéo cánh tay sau ra gây tổn thương cho thai nhiều hơn, nhưng *đây là thủ thuật duy nhất để giải quyết kẹt vai khi các thủ thuật khác đã thất bại*. Do đó, cần phải thông thạo kỹ thuật này.

Đưa tay nhẹ nhàng vào dọc theo đường cong xương cùng. Nếu lưng thai nhi quay về bên phải của mẹ thì đưa bàn tay phải của thủ thuật viên vào, và ngược lại.

Ngón tay của thủ thuật viên đi dọc theo xương cánh tay của thai nhi rồi ấn vào hố khuỷu để gấp cẳng tay.

Ngón trỏ của thủ thuật viên sẽ nắm lấy cẳng tay của bé, nhẹ nhàng vuốt lên qua ngực và mặt của bé rồi kéo ra ngoài âm đạo. Sau khi đã kéo cánh tay sau ra thường thì vai trước sẽ dễ dàng trượt ra dưới xương mu. Nếu không, ta có thể sờ vai trước bằng cách kéo xuống và đẩy ở trên bụng. Khi thai cực lớn, có khi cần phải xoay vai sau (đã sờ) thành vai trước. Một tay giữ cánh tay sau, tay kia đặt ở sau đầu hoặc ở phía sau vai trước và xoay chuyển vai sau thành vai trước và lại lặp lại thủ thuật kéo cánh tay sau đối với vai sau mới này.

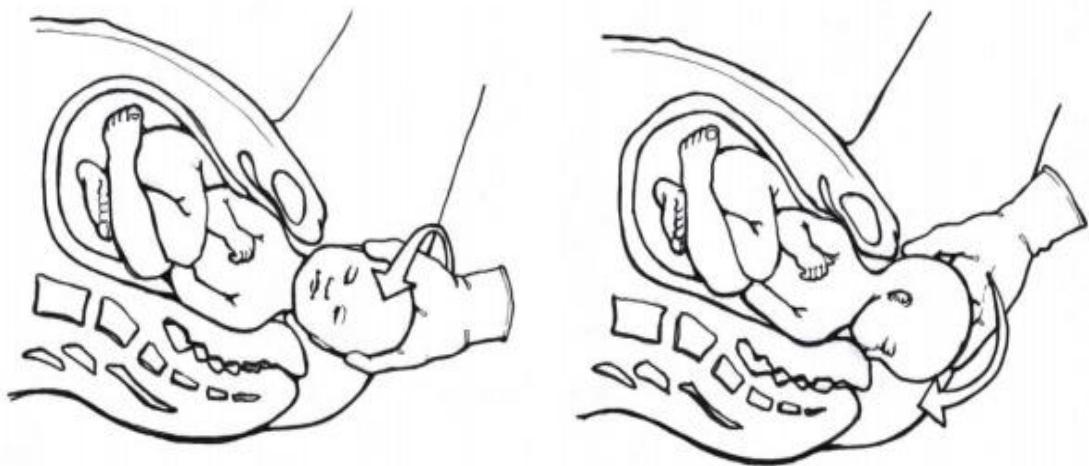


Hình 6.5 Thủ thuật kéo tay sau.

6.1.6 Thủ thuật Zavanelli

Năm 1985, Sandberg đã báo cáo thủ thuật Zavanelli gồm chỉnh lại ngôi đầu vào trong khung chậu và mổ lấy thai. Đầu tiên, thủ thuật viên xoay đầu đến vị trí chỏm trước hoặc chỏm sau rồi uốn cong đầu và từ từ đẩy nó trở lại bên trong âm đạo, sau đó là mổ lấy thai. Terbutamine 0,25 mg được tiêm dưới da để hỗ trợ việc giãn tử cung.

Đến năm 1999, Sandberg đã nghiên cứu lại các báo cáo về 103 các trường hợp có sử dụng thủ thuật Zavanelli. Thủ thuật này thành công khoảng 91% trong trường hợp ngôi đầu và trong tất cả các trường hợp kẹt đầu. Mặc dù thành công, các tổn thương thai nhi vẫn xảy ra khi sử dụng thủ thuật này ở các trường hợp khó. Họ đã ghi nhận 6 trường hợp thai chết, 8 trường hợp tử vong sơ sinh và 10 trẻ bị tổn thương não. Vỡ tử cung cũng được ghi nhận. Ross và Beall (2006) báo cáo có 1 trường hợp trật khớp cột sống cổ và thai chết lưu có liên quan đến việc rặn đẻ thai kèm kẹt vai khi sử dụng thủ thuật này.

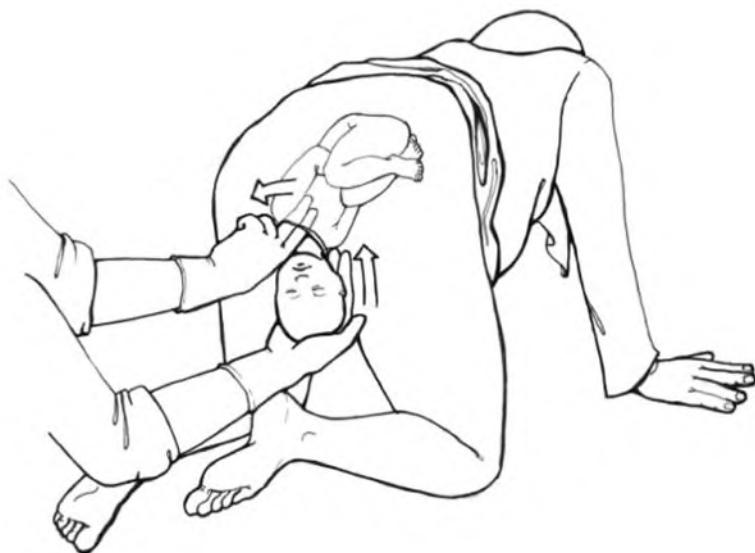


Hình 6.6 Thủ thuật Zavanelli.

6.1.7 Các thủ thuật khác

- Thủ thuật Gaskin (Tư thế gối-tay):

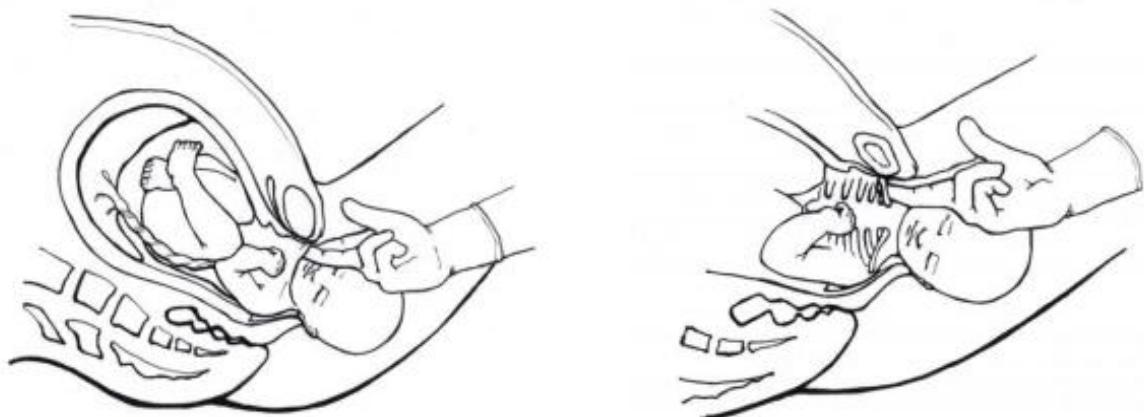
Tư thế này làm tăng kích thước khung chậu, giúp sô vai sau dễ hơn. Với lực kéo vai sau vừa phải, vai trước có thể mắc kẹt nhiều hơn do tác dụng của trọng lực, nhưng sẽ thuận lợi cho việc giải phóng vai sau. Vị trí này cũng cho phép tiếp cận dễ dàng vai sau để thực hiện các thủ thuật xoay hoặc kéo tay sau (Bruner và cộng sự, 1998; Baskett, 2004).



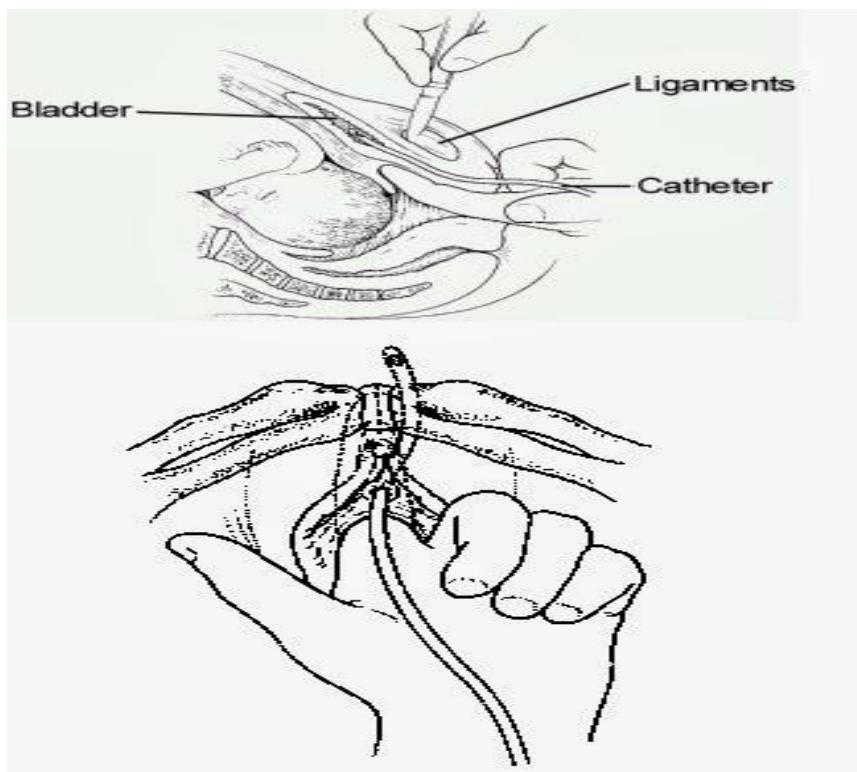
Hình 6.7 Thủ thuật Gaskin

- Thủ thuật làm gãy xương đòn

Gãy xương đòn bằng cách áp xương đòn trước vào xương mu để giải phóng vai bị mắc kẹt. Tuy vậy trong thực tế, rất khó để làm gãy xương đòn của thai nhi. Nếu thành công, gãy xương này sẽ lành nhanh chóng so với một tỉ lệ nhỏ không đáng kể gây chấn thương thần kinh cánh tay, ngạt, hoặc là tử vong.



Hình 6.8 Thủ thuật làm gãy xương đòn



Hình 6.9 Thủ thuật tách khớp mu

6.2 Quy trình xử trí đẻ khó do vai

Khi đẻ khó do vai xảy ra, sự chèn ép dây rốn giữa cơ thể thai và khung chậu người mẹ là một nguy hiểm tiềm tàng. Những tồn thương gây ra cho thai do thiếu oxy, chèn ép cổ và tắc tĩnh mạch trung tâm, cũng như chèn ép dây rốn, làm giảm dòng máu trong nhau thai kéo theo sự tăng áp lực trong tử cung và tim thai có nhịp chậm thứ phát. Nhiều nghiên cứu đã cố gắng tập trung vào tầm quan trọng và mối liên quan giữa đẻ khó do vai, TTĐRTKCT và tổn thương não ở trẻ sơ sinh với độ pH trung bình động mạch rốn; khoảng thời gian từ số đầu cho đến số thân với thăng bằng acid-base ở thai nhi; khoảng thời gian từ số đầu cho đến số thân với chỉ số Apgar thấp. Báo cáo CESDI (The Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy) lần thứ 5 về đẻ khó do vai xác định rằng *47% số trẻ sơ sinh chết trong vòng 5 phút sau khi số đầu*. Do đó, rất quan trọng trong việc xử trí vấn đề một cách hiệu quả nhưng cũng cần phải cẩn thận để tránh tình trạng nhiễm toan do thiếu oxy và các chấn thương không cần thiết (RCOG, Chứng cứ mức độ III). Vì vậy, đẻ khó do vai nên được xử trí một cách có hệ thống.

Hernandez và Wendel (1990) đề xuất sử dụng Quy trình xử trí đẻ khó do vai để kiểm soát tốt các trường hợp cấp cứu:

Bước 1: Gọi người giúp đỡ, một BS gây mê và một BS nhi. Đầu tiên, sử dụng một lực kéo nhẹ. Thông thường nếu bàng quang căng.

Bước 2: Cắt rộng tầng sinh môn.

Bước 3: Án trên xương mu được sử dụng đầu tiên bởi hầu hết các BS vì nó có nhiều ưu điểm và đơn giản.

Bước 4: Thủ thuật McRoberts.

Những thủ thuật này sẽ giải quyết được hầu hết các ca đẻ khó do vai. Tuy nhiên, nếu thất bại, có thể thực hiện tiếp các bước sau:

Bước 5: Thủ thuật Wood's corkscrew.

Bước 6: Cố gắng thử kéo tay sau, nhưng khi cánh tay duỗi ra quá mức thì sẽ rất khó để thực hiện được.

Một thủ thuật khác thường được áp dụng cho một vài trường hợp khi mà những thủ thuật trên thất bại, đó là làm gãy xương đòn chủ động. Crofts (2006, 2007), Goffman (2008), Draycott (2008) và cộng sự cho thấy những lợi ích của việc đào tạo xử trí đẻ khó do vai trên mô hình. ACOG kết luận rằng *không có bàng*

chứng cho thấy một thủ thuật nào kể trên là hiệu quả hơn trong việc làm giảm bớt chấn thương. Tuy nhiên, thủ thuật McRoberts được xem là một cách tiếp cận ban đầu hợp lý.

Hiện nay, một công cụ được sử dụng như khung mẫu của xử trí đẻ khó do vai là **HELPERR** (theo ALSO: Advanced Life Support in Obstetrics). Công cụ này được tạo ra nhằm đạt 1 trong 3 mục đích: tăng kích thước chức năng của khung chậu thông qua việc làm thẳng các đoạn ưỡn của cột sống thắt lưng và xoay về phía đầu của khớp (thủ thuật McRoberts); hoặc giảm đường kính lưỡng vai của thai trong khung chậu bằng các thủ thuật ấn trên xương mu; hoặc thay đổi liên quan giữa đường kính lưỡng vai và khung chậu bằng các thủ thuật xoay trong. Trong bất kì trường hợp nào, *đây đây tử cung không nên dùng trong đẻ khó do vai vì nó có thể làm tăng sự chèn ép gây chấn thương thai và mẹ* (RCOG, khuyến cáo hạng C).

- H (Call for Help): Gọi người giúp đỡ

Sau khi ghi nhận đẻ khó do vai, cần ngay lập tức gọi trợ giúp từ bên ngoài, gồm: nữ hộ sinh, BS sản khoa, êkíp BS hồi sức nhi và BS gây mê. Không khuyến khích mẹ rặn, vì có thể làm tăng sự chèn ép lên vai thai nhi và làm tình trạng nặng thêm. Người mẹ cần nằm trên mặt phẳng và đưa mông tới cạnh giường. (RCOG, Chứng cứ mức độ IV)

- E (Evaluate for Episiotomy): Cắt rộng tầng sinh môn

Vấn đề chính của đẻ khó do vai là tình trạng mắc kẹt xương, do đó nếu chỉ cắt tầng sinh môn thì không thể giải phóng tình trạng này. Do hiệu quả của thủ thuật McRoberts và ấn trên xương mu nên Managing Obstetric Emergencies and Trauma (MOET) Group đề nghị tiếp cận có chọn lọc, cắt tầng sinh môn chỉ tạo điều kiện cho thủ thuật sờ tay sau hay xoay trong của vai (RCOG, Chứng cứ mức độ IV). Do đó, cắt tầng sinh môn là không cần thiết cho tất cả các trường hợp đẻ khó do vai (RCOG, Khuyến cáo hạng B).

- L (Legs-McRoberts maneuver): Thủ thuật McRoberts

Tỷ lệ thành công của thủ thuật McRoberts trong việc giải quyết đẻ khó do vai (dùng đơn độc hoặc kết hợp với ấn trên xương mu) được báo cáo từ 42 - 90%. Thủ thuật này có tỉ lệ biến chứng thấp, do đó đây là cách tiếp cận ban đầu thích hợp. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu vẫn khuyên bạn nên thận trọng trong việc dạng và gấp liên tục đùi và bụng người mẹ, vì tình trạng này thường liên quan với tăng lực kéo có thể làm tăng nguy cơ TTĐRTKCT.

- P (Subprapubic Pressure): Án trên xương mu

Án trên xương mu cùng với thủ thuật McRoberts làm tăng tỉ lệ thành công.

Nếu những thao tác đơn giản trên thất bại, thì tiếp đó có thể lựa chọn để thực hiện giữa “tư thế tay-gối” và thao tác bằng tay bên trong, chẳng hạn như kéo tay sau và xoay trong (RCOG, Chứng cứ mức độ IV). Trong các trường hợp cụ thể, tùy theo đánh giá lâm sàng và kinh nghiệm mà người đỡ đẻ quyết định trình tự thực hiện. ALSO để nghị trình tự sau:

- E (Enter rotational manuevers): Các thủ thuật xoay trong.

Thủ thuật Rubin II, Wood’s corkscrew.

- R (Remove the posterior arm): Lấy tay sau ra

Thủ thuật này có thể được chỉ định đặc biệt khi mẹ cao lớn, mặc dù nắm và kéo trực tiếp lên cánh tay của thai nhi và gây áp lực lên giữa trực xương cánh tay có thể gây gãy xương, tuy nhiên những chấn thương này thường lành mà không thấy bất kỳ tỉ lệ thương tật lâu dài.

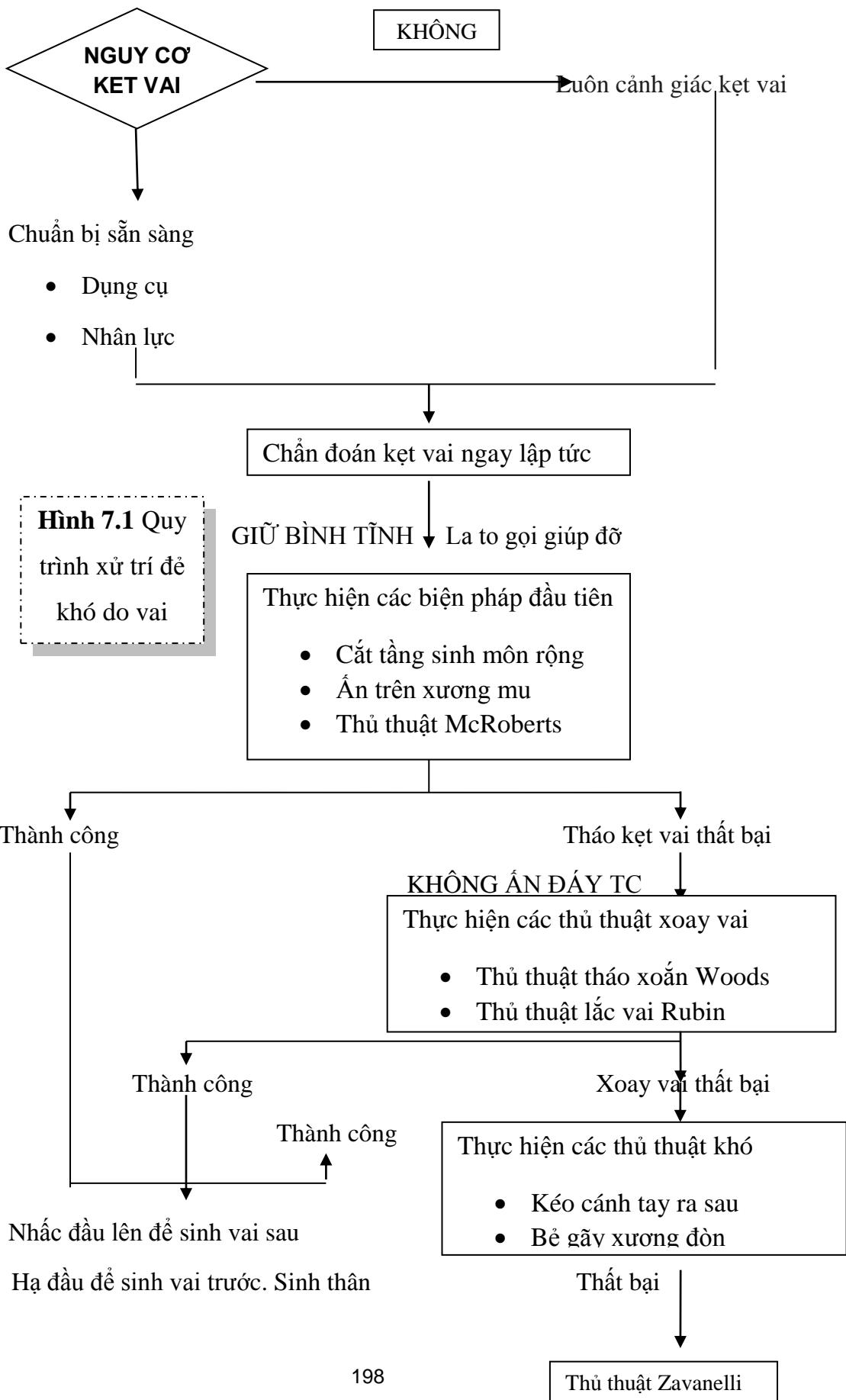
- R (Roll the patient to her hands and knees): Xoay bệnh nhân sang tư thế tay-gối.

Tư thế tay-gối thích hợp cho các thao tác bằng tay trong âm đạo. Đối với một phụ nữ mảnh mai không có gây tê ngoài màng cứng và chỉ với 1 nữ hộ sinh duy nhất, tư thế này có lẽ là thích hợp nhất.

Cuối cùng, nếu tất cả các thủ thuật trong HELPERR thất bại thì cần thực hiện một trong các thủ thuật: Zavanelli, làm gãy xương đòn, tách khớp mu.

VII. KẾT LUẬN

Để khó do vai là một cấp cứu sản khoa có xu hướng ngày càng tăng cùng với tình trạng thai to. Do tính chất khó dự báo chính xác và khó dự phòng, BS lâm sàng nên theo dõi thai kỳ đầy đủ và luôn sẵn sàng cho tình huống đẻ khó do vai trong các cuộc đẻ ngả âm đạo ở những sản phụ nguy cơ cao. Khi chẩn đoán kẹt vai được quyết định, BS lâm sàng cần phải xử trí đúng quy trình, thực hiện đúng thủ thuật, đảm bảo chính xác về mặt thời gian nhằm giảm thiểu tối đa biến chứng cho mẹ và thai nhi.



SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ

Việc sử dụng thuốc trong thai kỳ nên được tránh nếu có thể, đặc biệt là trong tam cá nguyệt thứ nhất. Khi phải sử dụng thuốc trong thời kỳ này nên cân nhắc đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ đối với mẹ và thai nhi. Nên chọn lựa một loại thuốc với dữ liệu an toàn nhất hơn là một loại thuốc mới, trừ khi sự an toàn của thuốc mới đã được thiết lập rõ ràng.

Không thể chắc chắn rằng bất kỳ thuốc nào là “an toàn” trong thai kỳ vì đó là điều phi đạo đức khi tiến hành các thử nghiệm giả dược ngẫu nhiên có đối chứng (không điều trị các tình trạng bệnh lý ở nhóm dùng giả dược và có tình cho phơi nhiễm với chất có tiềm năng gây quái thai ở nhóm điều trị) để chứng minh điều này.

Do đó, các thông tin sẵn có để hỗ trợ cho việc kê đơn trong thai kỳ thường hạn chế về số lượng và chất lượng.

I. CƠ CHẾ VẬN CHUYỂN THUỐC TỪ MẸ SANG THAI NHI

1.1 Qua nhau thai

1.1.1 *Sự hấp thụ thuốc qua nhau thai*

Nhau thai là hàng rào nơi xảy ra sự trao đổi các chất trong tuần hoàn giữa mẹ với thai. Sự vận chuyển qua màng nhau của thuốc thực hiện bằng 2 cơ chế chính:

➤ *Khuếch tán thụ động:*

Các chất di chuyển theo sự chênh lệch nồng độ như: Na, K, Ca, Mg, các acid amin, acid uric, urê, amoniac, creatinin, các chất khí như oxy, carbonic, các chất gây mê... Cơ chế này làm cho một chất bình thường không qua nhau được nhưng nếu sử dụng cho mẹ liều cao hoặc điều trị dài ngày, nó vẫn vượt qua hàng rào lá nhau.

➤ *Vận chuyển chủ động:*

Cơ chế này cần có chất chuyên chở và cần năng lượng. Bình thường, những thuốc có trọng lượng phân tử dưới 600 qua nhau dễ dàng, những thuốc có trọng lượng phân tử trên 1000 khó qua nhau hơn.

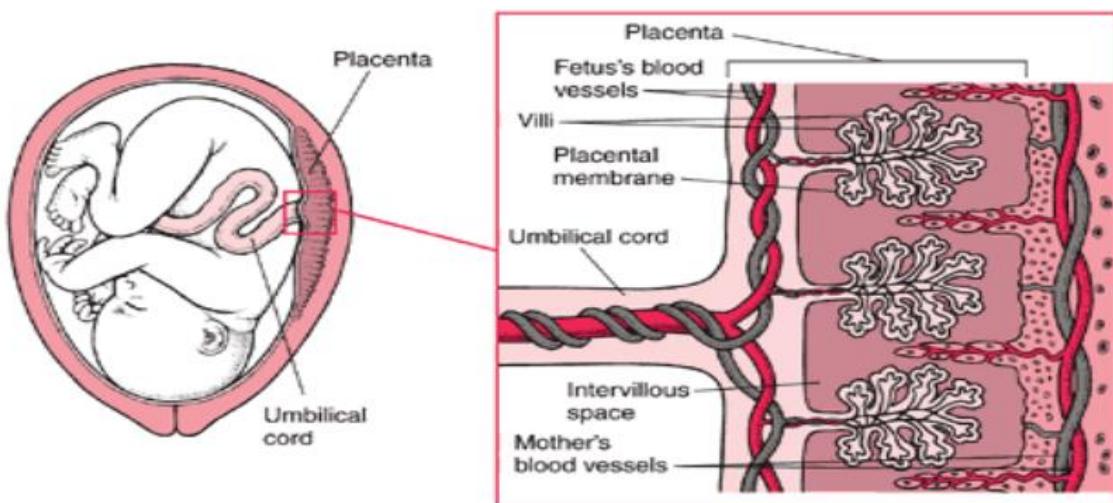
Các chất có thể vượt qua nhau thai:

- Chất dễ bay hơi: Cloroform, Ether...

- Các dược phẩm tan trong nước: Cloral, Phenothiazin, Quinin, các vitamin C, B12; Morphin, kháng sinh...

- Các dược phẩm không tan trong nước: Barbiturat, Corticoid, kích thích tố sinh dục...

Tuy nhiên, nếu có bệnh tật ở mẹ hoặc ở lá nhau thì có thể làm giảm khả năng ngăn cản sự qua nhau của vài loại thuốc. Nếu dùng thuốc với liều cao hoặc kéo dài thì thuốc vẫn có thể qua nhau.



Hình 1.1 Sự hấp thu thuốc qua nhau thai

1.1.2 Sự phân phôi và biến dưỡng

Sau khi hấp thụ qua nhau, thuốc sẽ theo tĩnh mạch rốn về gan.

Một phần được chuyển hóa ở gan tạo thành chất chuyển hóa.

Phần khác theo ống tĩnh mạch vào hệ tuần hoàn thai nhi dưới dạng thuốc tự do.

Vào máu, thuốc tự do được phân bố như sau:

- Một phần tác động trực tiếp lên các receptor và sinh tác động dược lực.
- Một phần tích lũy tại mô, có hoặc không sinh tác động dược lực.
- Một phần gắn kết với protein huyết tương, không sinh tác động dược lực, không bị chuyển hóa và đào thải, có tính thuận nghịch được xem như là kho dự trữ, khi nồng độ thuốc tự do trong máu giảm, nó sẽ phóng thích ra thuốc tự do.

- Một phần được thận thai nhi đào thải ra nước ối.
- Một phần cùng với chất chuyển hóa ở gan theo động mạch rốn về tuần hoàn mẹ và được thải ra ngoài.

Lưu ý: Sự đáp ứng của thai nhi tuỳ thuộc vào liều lượng mẹ dùng, tuổi thai, loại thuốc cùng sự biến dưỡng và thải trừ của thuốc.

1.1.3 Ảnh hưởng của thuốc lên các giai đoạn phát triển của thai:

Trước ngày thứ 20 sau thụ tinh:

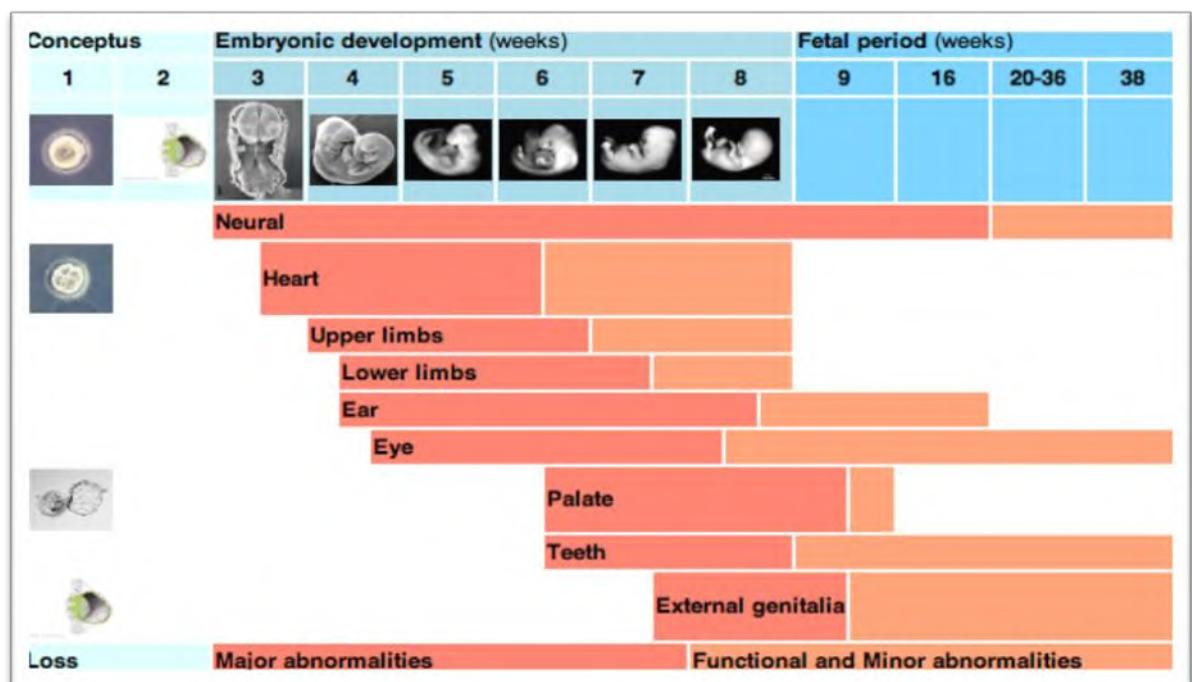
Tất cả hoặc không có gì - Trong giai đoạn này thường như không xảy ra quái thai.

Trong thời kỳ biệt hóa cơ quan (từ ngày thứ 20 đến ngày thứ 56 sau thụ tinh).

Quái thai thường xảy ra nhất ở giai đoạn này, sảy thai tự nhiên, bát thường về cấu trúc giải phẫu hoặc các thuốc vẫn không tiên lượng được tác dụng không mong muốn.

Sau thời kỳ biệt hóa cơ quan (tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3):

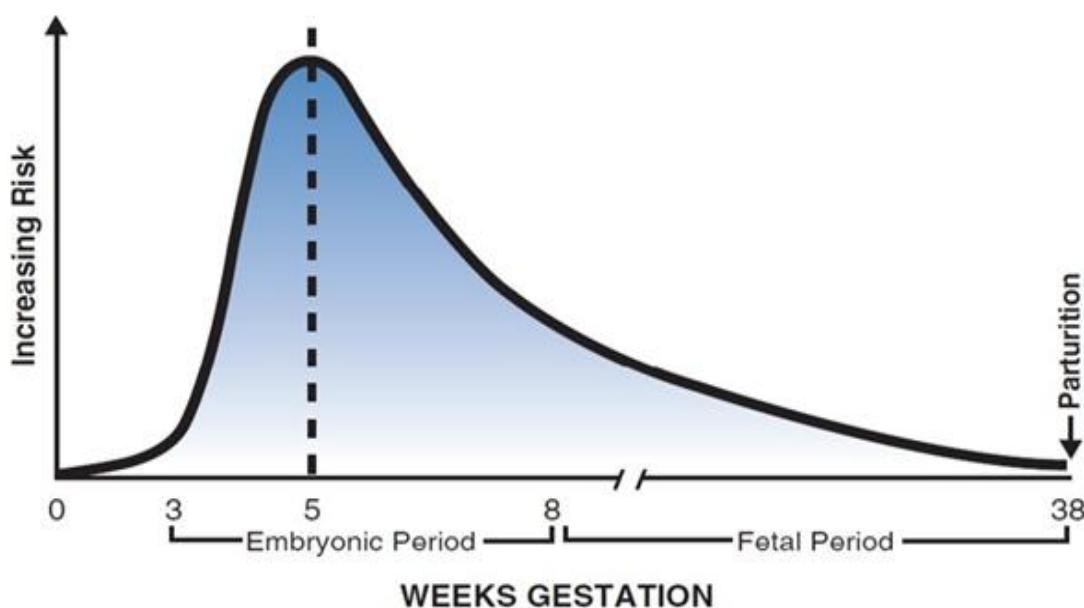
Thuốc có thể làm thay đổi sự phát triển và chức năng của cơ quan và mô ở thai nhi gây nên các dị tật bẩm sinh.



Hình 1.2 Các giai đoạn biệt hóa cấu trúc cơ thể chính của phôi và thai nhi

Các loại dị tật bẩm sinh thường gặp:

- Quái thai: được xác định vào thời điểm hoặc một thời gian ngắn sau sinh (ví dụ: mẹ sử dụng thalidomide).
- Nguy cơ tiềm tàng: Tăng nguy cơ ung thư biểu mô tuyến âm đạo sau tuổi dậy thì hoặc bất thường về tinh hoàn và chức năng sản xuất tinh dịch. (DES).
- Suy giảm phát triển trí tuệ và xã hội do thay đổi chương trình của não bộ (phenobarbitone).



Hình 1.3 Nguy cơ dị tật bẩm sinh do sử dụng thuốc trong thai kỳ

1.2 Qua sữa mẹ

1.2.1 Cơ chế vận chuyển vào sữa mẹ của thuốc

Quá trình vận chuyển thuốc từ huyết tương vào sữa mẹ tương tự như quá trình vận chuyển thuốc qua các màng sinh học, trong đó thuốc phải tồn tại dưới dạng tự do và không ion hóa. Thuốc vận chuyển vào sữa mẹ chủ yếu qua cơ chế khuếch tán thụ động. Đây là cơ chế vận chuyển hai chiều để đảm bảo cân bằng động giữa huyết tương và sữa, nồng độ thuốc trong sữa diễn biến cùng xu hướng với nồng độ thuốc trong huyết tương.

III. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ ĐANG CHO CON BÚ

Những thuốc tan nhiều trong lipid, thuốc có trọng lượng phân tử thấp và khả năng gắn kết vào protein huyết tương của mẹ càng thấp thì tỷ lệ vận chuyển qua sữa mẹ càng cao.

Lượng thuốc vào sữa thay đổi tuỳ từng thời điểm, càng về cuối cữ bú, sữa mẹ càng chứa nhiều chất béo nên càng chứa nhiều thuốc tan trong chất béo.

Khi bú sữa mẹ, bé trở thành người dùng thuốc bị động và cũng chịu những tác động dược lý của thuốc giống như mẹ, thậm chí còn nhiều hơn mẹ vì khả năng thanh thải thuốc còn rất kém, chỉ bằng khoảng 10% so với người lớn lúc bé 6 tháng tuổi. Tuy nhiên, không phải tất cả các loại thuốc đều gây hại cho trẻ mà có một số thuốc an toàn, vì thế, phụ nữ đang cho con bú cần có hướng dẫn của thầy thuốc trước khi dùng bất cứ thuốc nào.

Lượng thuốc em bé nhận qua sữa mẹ phụ thuộc vào liều lượng, số lần dùng thuốc của mẹ, thời gian từ khi dùng thuốc đến khi cho bé bú, thời gian bú và lượng sữa mẹ mà bé bú trong ngày. Khi chỉ định thuốc cho phụ nữ đang cho con bú, thầy thuốc luôn cân nhắc giữa lợi ích của việc điều trị và tác hại của thuốc với cả hai mẹ con, dựa trên nguyên tắc: thuốc nào dùng được cho trẻ sơ sinh thì mới được dùng cho người mẹ đang cho con bú.

IV. TIÊU CHÍ CHỌN THUỐC CHO PHỤ NỮ ĐANG CHO CON BÚ:

Tiêu chí để một thuốc được chọn là:

- Càng ít tiết qua sữa càng tốt, có thời gian bán hủy ngắn.
- Tác dụng phụ cũng như tác dụng dược lý của thuốc không gây ảnh hưởng đến sức khoẻ của trẻ, không có độc tính cao, không ảnh hưởng đến sự tiết sữa của người mẹ, không làm thay đổi mùi, vị của sữa...
- Không dùng những thuốc có khả năng xuyên qua hàng rào máu não của trẻ.
- Thận trọng khi sử dụng các thuốc có tác dụng kéo dài vì những thuốc này giữ nồng độ ổn định trong máu mẹ và kéo dài nên bé sẽ nhận nhiều thuốc trong các cữ bú.
- Các dạng thuốc có tác dụng tại chỗ như kem bôi, thuốc xịt ít gây tác hại cho bé hơn những loại thuốc uống hay tiêm.
- Tác động của thuốc (mà người mẹ đã dùng) đối với trẻ phụ thuộc rất nhiều vào lượng thuốc mà bé tiếp nhận qua sữa, do vậy, để hạn chế tối đa việc bé phải nhận

một lượng thuốc không dành cho mình trong khi người mẹ điều trị và vẫn duy trì được việc nuôi con bằng sữa của mình, chỉ định sử dụng thuốc đối với phụ nữ khi đang cho con bú cần lưu ý một số điều:

+ Nên dùng thuốc với liều thấp nhất đạt tác dụng trị liệu.

+ Cho bé bú trước khi dùng thuốc, đến cữ bú tiếp theo (sau khoảng 2 giờ) có thể cho bé bú bình, vắt bỏ sữa mẹ, cữ sau nữa bé có thể bú mẹ bình thường.

+ Trong thời gian mẹ uống thuốc, cần theo dõi những biểu hiện của bé như dễ bị kích thích, ngây ngật, quấy khóc, tiêu chảy hay bỏ bú,... nếu có, mẹ cần ngưng thuốc ngay.

+ Với những thuốc chưa xác định được sự an toàn với trẻ nhưng mẹ bắt buộc phải dùng thì nên cho bé bú sữa ngoài, vắt bỏ sữa mẹ vào đúng thời gian của những cữ bú để duy trì nguồn sữa và sẽ tiếp tục cho bé bú trở lại sau khi thuốc bị đào thải hết.

Sử dụng kháng sinh đối với phụ nữ đang cho con bú:

Hầu hết các thuốc kháng sinh xuất hiện trong sữa với lượng rất thấp, do đó không gây độc. Tuy nhiên, có một số tác dụng phụ không liên quan đến liều. Một số thuốc không có tác dụng toàn thân, nhưng có thể cho tác dụng tại chỗ, ví dụ thay đổi khuẩn chí đường ruột. Ngoài ra, có thể gặp các phản ứng dị ứng như phát ban hoặc sốt. Lần tiếp xúc đầu tiên với thuốc trong sữa có thể gây nhạy cảm cho trẻ, dẫn đến khả năng có phản ứng dị ứng ở lần tiếp xúc sau.

V. PHÂN LOẠI FDA VỀ THUỐC TRONG THAI KỲ

Bởi vì chỉ có một số ít các nghiên cứu khoa học về việc sử dụng thuốc trong thai kỳ cho nên các bác sĩ lâm sàng thường dựa vào những dữ liệu nghiên cứu trên động vật hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng để quyết định có nên sử dụng kháng sinh ở phụ nữ có thai hay không.

Năm 1979, Cục quản lý Thực Phẩm và Dược Phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra hệ thống phân loại về thuốc trong đó bao gồm các kháng sinh và tác hại đối với thai nhi.

Mức độ A: Các nghiên cứu kiểm chứng trên phụ nữ không cho thấy nguy cơ đối với thai nhi trong 3 tháng đầu (và không có bằng chứng về nguy cơ trong các tháng sau), và khả năng gây hại cho thai nhi vẫn chưa được xác lập.

Mức độ B: Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không cho thấy nguy cơ đối với thai nhưng không có nghiên cứu kiểm chứng trên phụ nữ có thai; hoặc các nghiên cứu về sinh sản trên động vật cho thấy có một tác dụng phụ (ngoài tác động gây giảm khả năng sinh sản) nhưng không được xác nhận trong các nghiên cứu kiểm chứng ở phụ nữ trong 3 tháng đầu thai kỳ (và không có bằng chứng về nguy cơ trong các tháng sau).

Mức độ C: Các nghiên cứu trên động vật phát hiện các tác dụng phụ trên thai (gây quái thai hoặc thai chết hoặc các tác động khác) và không có các nghiên cứu kiểm chứng trên phụ nữ; hoặc chưa có các nghiên cứu trên phụ nữ hoặc trên động vật. Chỉ nên sử dụng các thuốc này khi lợi ích mang lại cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Mức độ D: Có bằng chứng liên quan đến nguy cơ ở thai nhi người, nhưng do lợi ích mang lại, việc sử dụng thuốc trong thai kỳ có thể được chấp thuận, bất chấp nguy cơ (như cần thiết phải dùng thuốc trong các tình huống đe dọa tính mạng hoặc trong một bệnh trầm trọng mà các thuốc an toàn không thể sử dụng hoặc không hiệu quả).

Mức độ X: Các nghiên cứu trên động vật và con người cho thấy có bất thường thai nhi; hoặc có bằng chứng nguy cơ thai nhi dựa trên kinh nghiệm con người; hoặc cả hai điều này; và nguy cơ của việc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai rõ ràng cao hơn bất kỳ lợi ích mang lại nào. Chống chỉ định dùng thuốc này ở phụ nữ có thai hoặc có thể có thai.

CÁC NHÓM KHÁNG SINH THƯỜNG GẶP TRONG THAI KỲ

Category [A]and [X]: Không có kháng sinh thuộc 2 phân nhóm này.

Category |B|

- ✓ Penicillin
- ✓ Cephalosporin
- ✓ Macrolides
- ✓ Nitrofurantoin
- ✓ Metronidazole
- ✓ Vancomycin (uống)

Category |C|

- ✓ Aminoglycoside [neomycin – tobramycin]
- ✓ Quinolones
- ✓ Trimethoprim
- ✓ Chloramphenicol

Category |D|

- ✓ Tetracycline
- ✓ Aminoglycosides [streptomycin – gentamicin]

❖ Các kháng sinh gây độc cho thai:

➤ Nhóm aminoglycoside (gentamycin, streptomycin...) có thể xâm nhập rất nhanh qua hàng rào rau thai và phá hủy thần kinh thính giác của thai nhi, gây diếc bẩm sinh.



Hình 5.1 Điếc bẩm sinh

Tetracycline khi sử dụng ở phụ nữ mang thai sau 15 tuần có thể gắn mạnh vào xương và răng làm răng biến màu vàng nâu và chậm phát triển các xương dài.



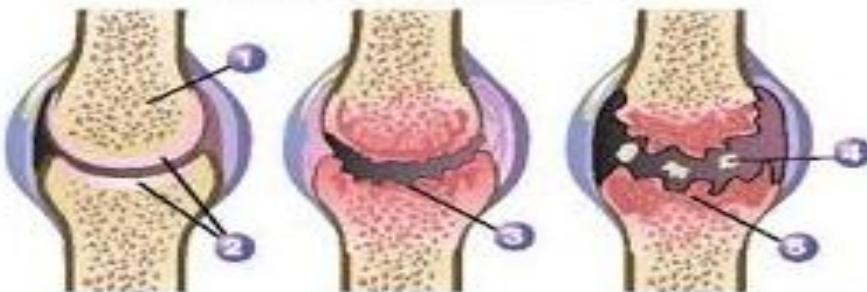
Hình 5.2 Tác động của Tetracyclin lên răng.

- Trimethoprim cũng có liên quan với nguy cơ gây dị dạng thai khi sử dụng ở những thai phụ có thiếu hụt acid folic.



Hình 5.3 Dị dạng do Trimethoprim

- Nhóm quinolon (ciprofloxacin, norfloxacin, pefloxacin...) không chỉ định dùng ở phụ nữ mang thai do có những bằng chứng cho thấy chúng có thể phá hủy sụn tiếp của thai ở các động vật thí nghiệm.



Hình 5.4 Phá hủy sụn do Quinolon.

Bảng 5.1 Những khuyến cáo của một số nhóm kháng sinh trong thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Nhóm thuốc	Trong thời kỳ mang thai	Trong thời kỳ cho con bú
Penicillin	Penicillin là một trong những kháng sinh an toàn nhất có thể được sử dụng ở phụ nữ có thai.	Penicillin đi vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Không có tác dụng phụ tiêu cực nào được báo cáo liên quan đến sử dụng thuốc penicillin khi cho con bú. Thông thường, các nhiễm khuẩn được điều trị bằng penicillin ảnh hưởng đến vấn đề cho con bú hơn là do thuốc.
Cefalosporin	Không có phản ứng được biết đến của nhóm thuốc này trên thai	Có một vài tranh cãi về việc có nên cho phụ nữ đang cho con bú sử dụng thuốc thuộc nhóm Cephalosporin hay không. Một số nhà nghiên cứu lo lắng kháng sinh này khi đi qua sữa có thể ảnh hưởng đến lượng vi khuẩn lành mạnh trong ruột ở trẻ. Ngoài ra còn có khả năng rằng các xét nghiệm về nhiễm trùng sơ sinh có thể được thay đổi nếu mẹ đang dùng cephalosporin và cho con bú
Macrolid	Macrolid thường được coi là an toàn để sử dụng trong khi mang thai. Chưa có nghiên cứu lâm sàng chứng minh tác dụng phụ tiêu cực hoặc dị tật bẩm sinh liên quan đến việc sử dụng macrolid. Một lượng nhỏ thuốc có thể đi qua nhau thai, nhưng không gây tác động xấu.	Theo Học viện Nhi khoa Mỹ, Macrolid, cụ thể là erythromycin là thuốc an toàn có thể sử dụng khi đang cho con bú.

Nitrofutantoin	<p>Nitrofurantoin được chỉ định có cân nhắc để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu ở người mang thai.</p> <p>Nitrofurantoin là thuốc thích hợp nhất dùng để phòng viêm đường tiết niệu ở người mang thai. Chóng chỉ định dùng nitrofurantoin cho người mang thai đủ tháng (38 - 42 tuần).</p>	<p>Nitrofurantoin có thể sử dụng đối với người cho con bú, loại trừ trường hợp trẻ bị thiếu glucose - 6 - phosphat dehydrogenase (G6PD)</p>
Metronidazol	<p>Metronidazol qua hàng rào nhau thai khá nhanh, đạt được một tỷ lệ nồng độ giữa cuống nhau thai và huyết tương mẹ là xấp xỉ 1. Mặc dù hàng nghìn người mang thai đã dùng thuốc, nhưng chưa thấy có thông báo về việc gây quái thai. Tuy nhiên cũng có một số nghiên cứu đã thông báo nguy cơ sinh quái thai tăng khi dùng thuốc vào 3 tháng đầu của thai kỳ. Do đó không nên dùng trong thời gian đầu khi mang thai, trừ khi bắt buộc phải dùng.</p>	<p>Metronidazol bài tiết vào sữa mẹ khá nhanh, trẻ bú có thể có nồng độ, thuốc trong huyết tương bằng khoảng 15% nồng độ ở mẹ. Nên ngừng cho bú khi điều trị bằng metronidazol.</p>
Vancomycin	<p>Kinh nghiệm lâm sàng và các dữ liệu về dùng thuốc cho người mang thai còn ít. Chưa rõ thuốc có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản hay không.</p> <p>Chỉ có duy nhất một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (1991), theo dõi khả năng gây độc trên thận và thính giác cho trẻ sơ sinh của 10 bà mẹ dùng vancomycin tiêm tĩnh mạch trong lúc mang thai.</p>	<p>Vancomycin tiết qua sữa mẹ.Ảnh hưởng của vancomycin trên trẻ đang bú mẹ có dùng vancomycin chưa được biết rõ. Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống, khi ống tiêu hóa bình thường, nguyên vẹn.</p> <p>Do vậy, hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn của trẻ không đáng kể. Tuy vậy, có ba vấn đề với trẻ đang bú sữa mẹ: gây biến đổi vi khuẩn chí đường ruột, tác dụng</p>

	<p>Không có trường hợp nào bị mất khả năng nghe và độc với thận do vancomycin. Thuốc đã tìm thấy được trong máu cuồng nhau. Tuy nhiên, số lượng người bệnh trong nghiên cứu này còn ít và thuốc chỉ được dùng trong 6 tháng cuối của thai kỳ nên chưa rõ vancomycin có gây hại cho thai nhi hay không.</p> <p>Chỉ dùng vancomycin cho người mang thai trong trường hợp thật cần thiết, cho những người bệnh nhiễm khuẩn nặng.</p>	<p>trực tiếp lên trẻ đang bú mẹ (ví dụ như phản ứng dị ứng hay mẫn cảm) và làm sai kết quả nuôi cấy vi khuẩn. Căn cứ vào tầm quan trọng của thuốc đối với bà mẹ để quyết định ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.</p>
Acid nalidixic	<p>Thời kỳ mang thai Acid nalidixic đi qua hàng rào nhau thai. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên người. Tuy nhiên, acid nalidixic và các hợp chất liên quan đã gây bệnh khớp ở động vật còn non, vì vậy không nên dùng acid nalidixic trong thời kỳ mang thai.</p>	<p>Thời kỳ cho con bú Acid nalidixic bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Có trẻ nhỏ thiếu enzym G6PD đã bị thiếu máu tan máu. Tuy vậy, hầu hết không có vấn đề gì xảy ra. Acid nalidixic có thể dùng cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.</p>
Cloramphenicol	<p>Chưa xác định được sự an toàn của liệu pháp cloramphenicol đối với người mang thai. Cloramphenicol dễ dàng đi qua nhau thai, và nồng độ trong huyết tương thai nhi có thể bằng 30 - 80% nồng độ huyết tương đồng thời của mẹ. Không dùng cloramphenicol cho phụ nữ mang thai gần đến kỳ sinh nở hoặc trong khi chuyển dạ vì sẽ gây ra những tác dụng độc đối với thai. Chloramphenicol làm cho thận của trẻ sơ sinh không lành lặn. Trong</p>	<p>Cloramphenicol được phân bố vào trong sữa. Phải dùng thận trọng cho bà mẹ cho con bú vì những tác dụng độc đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bú sữa mẹ.</p> <p>Nhóm cloramphenicol có thể làm giảm bạch cầu, gây suy tủy xương và vàng da.</p>

	thời kỳ mang thai, đặc biệt là giai đoạn sau của thai kỳ những loại thuốc này thai phụ tuyệt đối không sử dụng.	
Tetracycline	Thời kỳ mang thai Không dùng các kháng sinh nhóm tetracyclin cho phụ nữ mang thai, việc dùng tetracyclin trong và gần thai kỳ sẽ gây các hậu quả sau: Tác hại đến răng và xương thai nhi (xem chống chỉ định). Độc với gan của người mang thai. Gây dị tật bẩm sinh.	Các tác hại khác Thời kỳ cho con bú Tetracyclin phân bố trong sữa mẹ. Mặc dù tetracyclin có thể tạo với calci trong sữa mẹ những phức hợp không hấp thu được, nhưng vẫn không nên dùng tetracyclin trong thời kỳ cho con bú vì khả năng biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, ức chế sự phát triển xương, phản ứng nhạy cảm ánh sáng và nấm Candida ở miệng và âm đạo trẻ nhỏ
Streptomycin	Streptomycin gây thương tổn bào thai ở người mang thai, vì streptomycin qua nhau thai rất nhanh, vào tuần hoàn thai nhi và dịch nước ối; nồng độ thuốc ở các mô này thường ít hơn 50% nồng độ trong huyết thanh mẹ. Vài trường hợp được thông báo về độc tính trên tai của streptomycin ở trẻ em do mẹ đã điều trị lao bằng streptomycin; trẻ sơ sinh bị điếc với phản xạ ốc tai - mi mắt âm tính. Ngoài thương tổn đối với dây thần kinh số 8, không có những dị tật bẩm sinh khác do dùng streptomycin gây nên. Dùng streptomycin ở 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây điếc ở trẻ.	Streptomycin thải qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Tuy nhiên, streptomycin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa, nên không thấy thông báo có vấn đề ở trẻ bú mẹ

Gentamicin	Tất cả các aminoglycosid đều qua nhau thai và có thể gây độc thận cho thai. Với gentamicin chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người nhưng vì các aminoglycosid khác đều có thể gây điếc cho thai, cần phải cân nhắc lợi và hại khi phải dùng gentamicin trong những bệnh đe dọa tính mạng hoặc nghiêm trọng mà các thuốc khác không thể dùng được hoặc không hiệu lực.	Các amoniglycosid được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Tuy nhiên các aminoglycosid, kể cả gentamicin, được hấp thu kém qua đường tiêu hóa và chưa có tư liệu về vấn đề độc hại đối với trẻ đang bú mẹ.
------------	--	--

NHIỄM TRÙNG HẬU SẢN

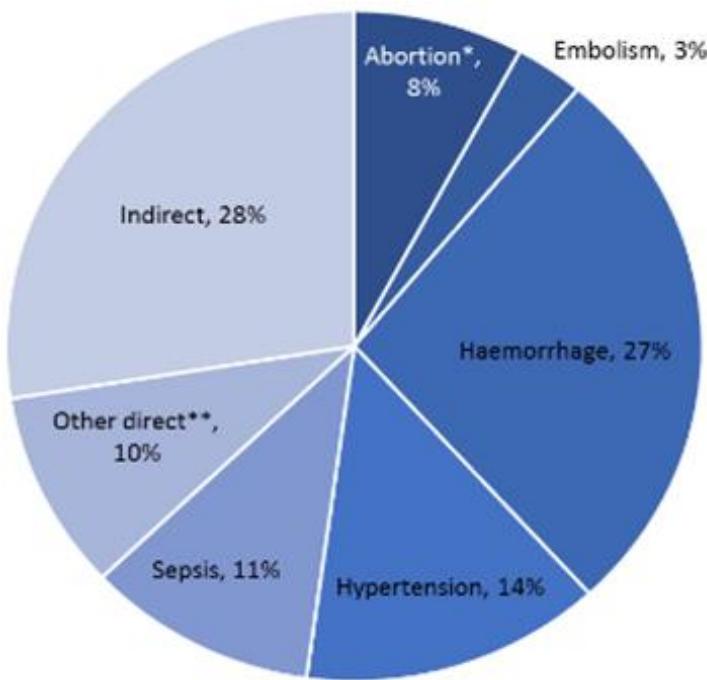
I. ĐẠI CƯƠNG

1.1 Định nghĩa

Là nhiễm trùng đường sinh dục trong thời kì hậu sản.

Nhiễm khuẩn hậu sản cùng với tiền sản giật và băng huyết sau sinh là 3 nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở mẹ trong thời kì trước thế kỉ XX, tuy vậy nhờ sự phát triển của kháng sinh mà tỉ lệ nhiễm khuẩn sau sinh được giảm xuống.

Theo Berg và cộng sự (2010) thì tỉ lệ tử vong mẹ sau sinh do nhiễm khuẩn và đứng hàng thứ 5 trong các nguyên nhân. Trong khi đó báo cáo năm 2005 ghi nhận rằng khoảng 40 % tử vong mẹ liên quan đến nhiễm khuẩn có thể được dự phòng.



Hình 1.1 Theo thống kê của Unicef từ giai đoạn 1990 - 2015.

1.2 Sốt hậu sản

1.2.1 Định nghĩa

Theo hội đồng chung về bảo vệ bà mẹ Hoa Kỳ (The United States Joint Commission on Maternal Welfare) sốt hậu sản được định nghĩa: nhiệt độ ở miệng

$\geq 38^{\circ}\text{C}$ trong bất kì 2 ngày trong 10 ngày đầu tiên ở thời kì hậu sản, ngoại trừ 24h đầu. Sốt trong vòng 24h đầu bị loại bỏ tại vì có sốt trong giai đoạn này thường thấp và xảy ra tự nhiên đặc biệt là sau sinh ngả âm đạo.

1.2.2 *Những nguyên nhân gây sốt hậu sản*

- Nhiễm trùng đường sinh dục
- Sự căng tức của vú
- Nhiễm trùng đường tiêu
- Viết mổ ở bụng hoặc vết rách khi sinh
- Những biến chứng của phổi khi sinh mổ

1.2.3 Nguyên nhân: mầm bệnh các loại vi khuẩn phân lập được:

Bảng 1.1 Các loại vi khuẩn thường gặp trong nhiễm trùng đường sinh dục

Vì khuẩn	Bệnh viện TW Huế	Bệnh viện phụ sản TW
Tụ cầu	50,4%	76%
E.coli	31,2%	30,8%
Phổi hợp	33,6%	
Aerobacter	12,0%	
	Dịch vết mổ	Dịch âm đạo
Tụ cầu	78,2%	44,1%
E.coli	13,0%	35,2%
Aerobacter	17,0%	10,7%
Phổi hợp	43,4%	31,3%

Bảng 1. 2 Các loại vi khuẩn thường gặp trong nhiễm trùng đường sinh dục (Một nghiên cứu khác - theo William 2014)

Loại	Tên vi khuẩn
Hiếu khí	<ul style="list-style-type: none"> - Cầu khuẩn Gram dương: liên cầu nhóm A, B, D, enterococcus, S.aureus, - Gram âm: E.coli,klebsiella, proteus species - Gram –variable: gardnerella vaginalis - Khác mycoplasma và chlamydia, lậu cầu
Kỵ khí	<ul style="list-style-type: none"> - Cầu khuẩn: peptosstreptococcus và peptococcus - Ngoài ra còn có clostridium

II. CÁC HÌNH THÁI NHIỄM KHUẨN HẬU SẢN

2.1 Nhiễm trùng đường tiêu

Nhiễm trùng đường tiêu là vấn đề thường phải đối mặt đối với phụ nữ sau sinh. Viêm nhiễm do vi khuẩn bàng quang hoặc niệu đạo mà chủ yếu là viêm bàng quang, xuất hiện từ 1 - 2 ngày sau sinh với tần suất 3 - 34% bệnh nhân. Bệnh biểu hiện triệu chứng trong 2% các trường hợp.

2.1.1 Yếu tố nguy cơ

- Sonde bàng quang
- Khám âm đạo
- Mô lấy thai
- Sử dụng forcep
- Sử dụng giác hút
- Gây tê ngoài màng cứng
- Thời gian nằm viện kéo dài
- Nhiễm trùng đường tiêu trước khi mang thai.

2.1.2 Cơ chế bệnh sinh

Niệu đạo phụ nữ ngắn (4cm) nên dễ gây nhiễm trùng ngược dòng.

Chấn thương bàng quang xảy ra khi sinh ngã âm đạo, gây phù nề bàng quang là nguyên nhân cản trở đường niệu và gây giữ nước tiểu cấp tính.

Ngoài ra gây mê trong mổ lấy thai có thể ức chế sự kiểm soát thần kinh bình thường của bàng quang và dẫn đến sự căng giãn quá mức cũng như giảm độ nhạy cảm bàng quang. Vì vậy, bàng quang chấn thương và sự ứ đọng nước tiểu càng lâu ở đường tiết niệu, càng làm tăng cơ hội cho các vi khuẩn sinh sôi và do đó tăng các tổn thương nhiễm trùng.

2.1.3 Vi sinh vật

Phần lớn là Escherichia coli (75 - 95%). Ngoài ra còn có Proteus mirabilis và klebsiella. Những vi khuẩn gram âm và gram dương khác hiếm khi liên quan đến nhiễm trùng đường tiêu. Vì vậy, khi dùng kháng sinh phải dựa vào những tác nhân trên.

2.1.4 Triệu chứng lâm sàng

Viêm bàng quang: tiêu buốt, tiêu thường xuyên, đau bụng dưới và hoặc tiêu máu.

Viêm thận bể thận: bao gồm các triệu chứng trên (có thể không có) cùng với sốt ($>38^{\circ}\text{C}$), ớn lạnh, đau hông và nôn, buồn nôn.

2.1.5 Cận lâm sàng

Công thức máu: CRP biểu hiện tình trạng nhiễm khuẩn.

Phân tích nước tiểu: mẫu niệu có giá trị để chẩn đoán.

Cấy nước tiểu: có ích trong khi những triệu chứng lâm sàng không đặc trưng cho nhiễm trùng đường tiêu, hoặc những triệu chứng xuất hiện lại trong vòng 3 tháng sau khi điều trị nhiễm trùng đường tiêu bằng kháng sinh.

2.1.6 Chẩn đoán

Dựa vào những triệu chứng lâm sàng trên cùng cận lâm sàng trên.

2.1.7 Chẩn đoán phân biệt

Viêm âm đạo: ở những bệnh nhân có đái buốt, nhưng có ra dịch âm đạo, ngứa, giao hợp đau và không có triệu chứng tiểu nhiều, tiểu thường xuyên.

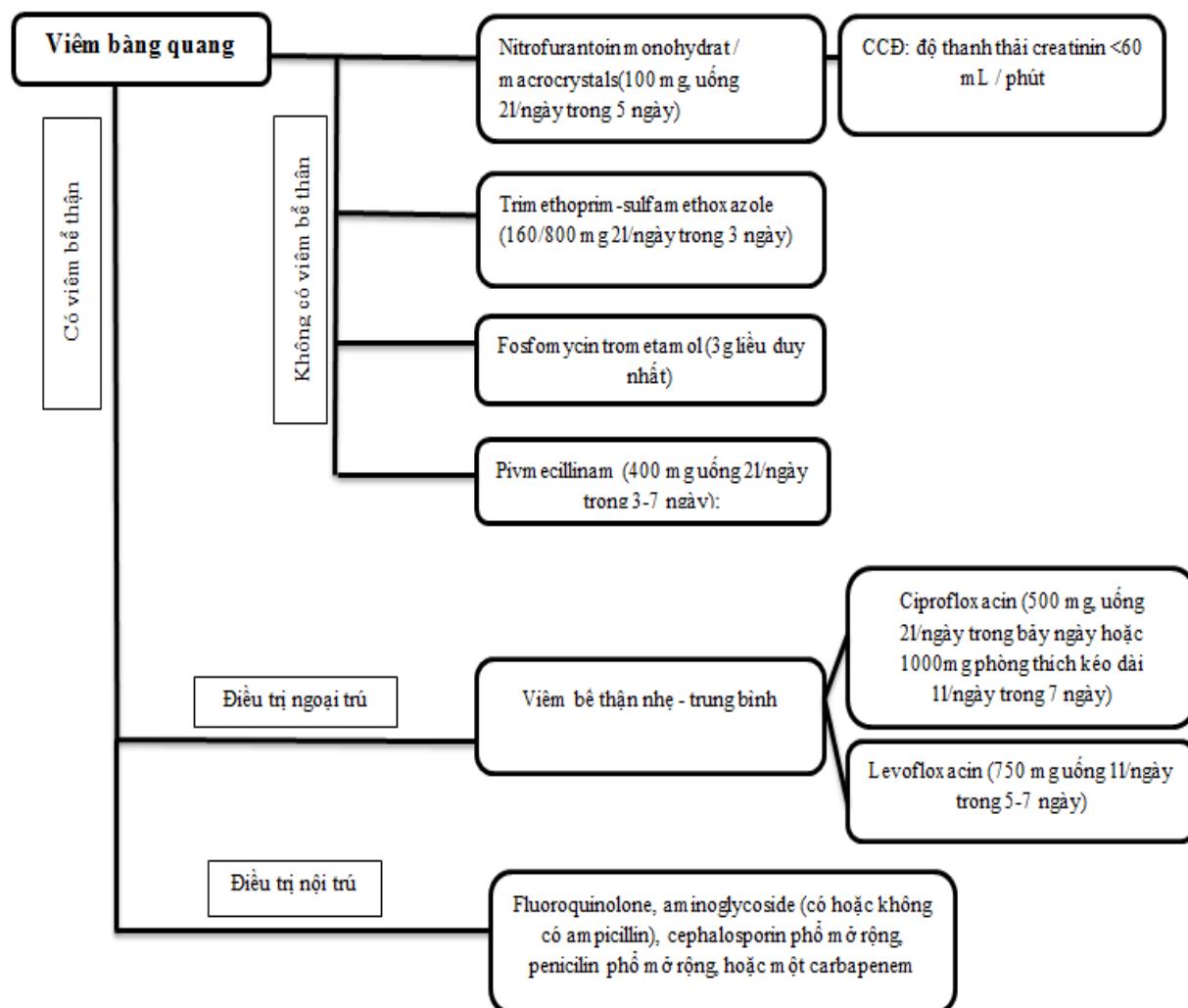
Viêm niệu đạo: thường liên quan đến quan hệ tình dục, có mủ niệu nhưng cây nước tiểu không có vi khuẩn và sự hiện diện của chlamydia, trochomonas, candida, HPV

Viêm chậu: đau bụng dưới, đái khó, có mủ, tử cung đau khi khám âm đạo

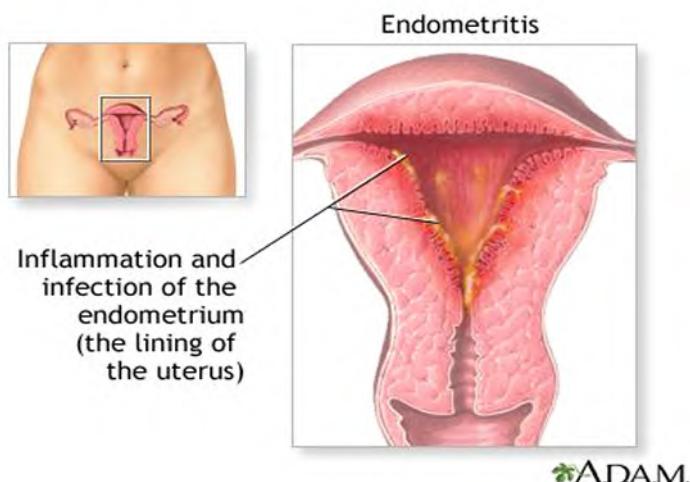
2.1.8 Điều trị

Bệnh nhân bị viêm bàng quang cấp tính hoặc viêm bể thận có triệu chứng dai dẳng sau 48 - 72 giờ sau điều trị bàng khang sinh thích hợp hoặc các triệu chứng tái phát trong vòng một vài tuần sau điều trị nên được đánh giá với tình trạng nhiễm trùng phức tạp. Xét nghiệm nước tiểu tìm vi khuẩn và điều trị. Phenazopyridine uống 3 l/ngày khi cần thiết có thể làm giảm khó chịu.

Bảng 2.1 Điều trị nhiễm trùng đường tiêu



2.2 VIÊM NỘI MẠC TỬ CUNG



Hình 2.1 Hình ảnh nội mạc tử cung.

Viêm nội mạc tử cung là một trong những nguyên nhân phổ biến của sốt sau sinh.

Viêm nội mạc tử cung sau sinh bao gồm: sinh ngã âm đạo, sinh mổ, sảy thai.

Tỷ lệ viêm nội mạc tử cung sau sinh thay đổi tùy theo đường sinh. Mổ lấy thai là yếu tố nguy cơ cao nhất cho sự viêm nội mạc tử cung sau sinh. Sau một sinh ngã âm đạo, tỷ lệ này là 3%. Sau mổ lấy thai chọn lọc là 7% và mổ lấy thai không chọn lọc là 30% ở những bệnh nhân không dùng kháng sinh dự phòng. Một nghiên cứu khác chỉ ra rằng nếu dùng kháng sinh dự phòng có thể giảm tới một nửa trường hợp mắc.

2.2.1 Yếu tố nguy cơ

- Chuyển dạ kéo dài
- Ối vỡ kéo dài
- Thăm khám âm đạo nhiều lần
- Sử dụng monitoring trong âm đạo
- Một lượng lớn phân su trong nước ối
- Thủ thuật bóc rau nhân tạo
- Điều kiện kinh tế xã hội thấp

- Đái đường ở mẹ hoặc thiếu máu nặng
- Sinh non
- Giục sinh
- Thai già tháng
- Sự xâm nhập của liên cầu nhóm B
- Mũi mẹ có sự hiện diện của tụ cầu vàng.
- Sự xâm nhập nhiều của streptococcus agalactiae, E.coli.

2.2.2 Vi sinh vật học

Thường do nhiễm hỗn hợp 2 hoặc 3 loại vi khuẩn hiếu khí và kị khí. Mặc dù mycoplasma thường được phân lập trong khoang tử cung nhưng vai trò gây bệnh của mycoplasma là không rõ ràng. Nhiễm khuẩn lây qua đường đường sinh dục như lậu cầu và chlamydia không phổ biến trong viêm nội mạc tử cung hậu sản nhưng lại phổ biến trong viêm nội mạc tử cung không liên quan đến thai kì. HIV, HPV, CMV làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Rất hiếm nhưng làm tăng nguy cơ tử vong như clostridium sordelli, clostridium perfringens và tụ cầu hoặc liên cầu trong sốc nhiễm khuẩn.

2.2.3 Cơ chế bệnh sinh của viêm nội mạc tử cung

Khuẩn chí bình thường ở âm đạo - cổ tử cung sẽ ngược dòng vào buồng tử cung qua thăm khám âm đạo, monitoring trong tử cung, chuyên dạ kéo dài, vết mổ ở tử cung để gây nhiễm khuẩn. Đối với sinh ngã âm đạo thì gây nhiễm trùng ở chỗ rau bám và vùng cơ lân cận. Đối với sinh mổ thì vết mổ, chỉ khâu, mô dập nát, máu và huyết thanh sẽ tạo ra môi trường yếm khí sẽ là tiền đề gây nên nhiễm trùng ở tử cung và vết mổ.

2.2.4 Triệu chứng lâm sàng

- Sốt
- Mạch nhanh 100 - 120 lần/phút song song với sự tăng nhiệt độ
- Đau bụng vùng dưới
- Tử cung đau

Ngoài 4 triệu chứng chính trên, có thể thấy sản dịch có mủ, ớn lạnh, đau đầu, khó chịu, chán ăn có thể thấy ở một số phụ nữ.

Tử cung mềm và co hồi chậm có thể gây chảy máu nhiều.

Thời gian xuất hiện các triệu chứng tùy thuộc vào một số yếu tố như: nhiễm khuẩn trước, trong hay sau sinh, tác nhân nhiễm khuẩn, ví dụ nếu nhiễm liên cầu nhóm A thì khởi phát nhanh, nhiệt độ tăng cao.

2.2.5 Cận lâm sàng

Bạch cầu tăng 15.000 -30.000/mm³. Lưu ý bình thường bạch cầu cũng có thể tăng trong thai kì và chuyển dạ (có thể phân biệt có phải tăng bạch cầu do nhiễm khuẩn không bằng cách: sau sinh bình thường số lượng neutrophil sẽ giảm, còn nhiễm khuẩn thì ngược lại và công thức bạch cầu chuyển trái).

CRP tăng, Procalcitonin tăng.

2.2.6 Chẩn đoán: dựa vào các tiêu chuẩn ở trên và không tìm ra nguyên nhân gây bệnh khác qua khai thác tiền sử và thăm khám lâm sàng.

2.2.7 Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm khuẩn vị trí vết mổ (mổ lấy thai, rạch âm hộ, vết rách khi sinh): sưng, đỏ, đau, chảy dịch tại vết mổ

Viêm thận bể thận: có thể đi trước bởi triệu chứng của viêm bang quang, sau đó là sốt, ớn lạnh, đau góc sườn sống, nôn/buồn nôn

Biến chứng của gây mê: như viêm phổi

Những rối loạn không liên quan đến thai kì như viêm ruột thừa cấp: các dấu hiệu của viêm ruột thừa cấp như: đau quanh rốn rồi khu trú hố chậu phải, kèm chán ăn, buồn nôn ...

2.2.8 Điều trị

Việc tìm nguyên nhân chính xác gây ra bệnh không cần thiết vì dùng kháng sinh phổ rộng có hiệu quả. Trong sinh ngả âm đạo phần lớn đáp ứng với ampicillin cộng gentamicin đường uống. Ngược lại trong sinh mổ phải dùng kháng sinh bao phủ cả vi khuẩn yếm khí.

Bảng 2.2. Điều trị kháng sinh theo đường tĩnh mạch sau mổ đẻ

Loại	Nhận xét
Clindamycin + gentamicin	“Tiêu chuẩn vàng” 90 - 97% có hiệu quả, liều hàng ngày, phối hợp với ampicillin khi có nhiễm trùng máu hoặc nhiễm enterococcal
Clindamycin + aztreonam	Được thay thế bởi gentamicin khi có giảm chức năng thận
Penicillin phô rộng	Piperacillin, piperacillina zobactam, ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate
Cephalosporins	Cefotetan, cefoxitin, cefotaxime
Vancomycin	Thêm vào những loại khác khi có nhiễm tụ cầu vàng
Metrodinazole+ ampicillin + gentamicin	Metrodinazole có hiệu quả tốt cho vi khuẩn kị khí
Carbapenems	Imipenem/cilastatin, meropenem

2.2.9 Dự phòng

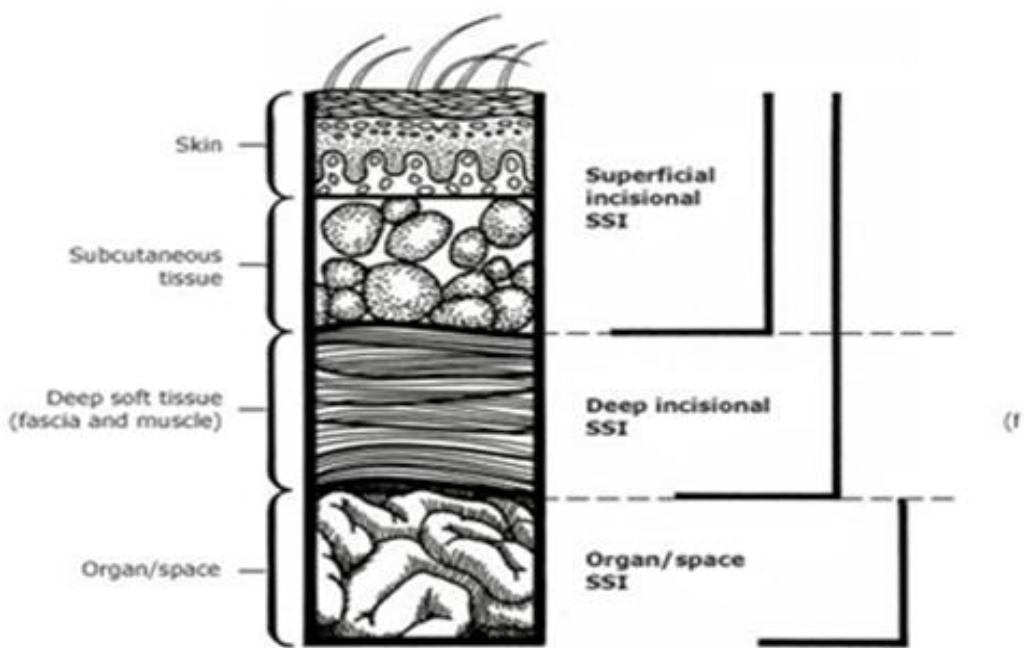
Dùng kháng sinh dự phòng cho các trường hợp sinh mổ có chọn lọc, không chọn lọc và những trường hợp sinh thường có nguy cơ cao.

2.3 Nhiễm trùng vết mổ

2.3.1 Định nghĩa

Theo CDC nhiễm trùng vết mổ được xác định khi có 1 trong 4 điều sau đây:

- Mủ chảy ra từ vị trí vết mổ .
- Cấy mủ dương tính với vi khuẩn từ dịch lấy ra ở vết mổ.
- Bác sĩ phẫu thuật chẩn đoán nhiễm trùng.
- Vết mổ được yêu cầu mở lại.



Hình 2.2 Phân loại nhiễm trùng vết mổ.

Thường thấy ở bệnh nhân vẫn duy trì sốt khi đang điều trị viêm nội mạc tử cung.

Mặc dù tác nhân gây nhiễm trùng liên quan đến đến nhiễm trùng nội mạc tử cung, nhưng cũng phải lưu ý đến các tác nhân gây nhiễm trùng bệnh viện.

Tỉ lệ được chẩn đoán từ 3.4 - 4.4 % và thường xuất hiện từ 4 - 6 ngày sau mổ đẻ. Khoảng 40% được chẩn đoán sau khi về rời viện, nguyên nhân do bởi sự hình thành hematoma dưới da là một yếu tố quan trọng cho sự nhiễm trùng .

2.3.2 Yếu tố nguy cơ

Bệnh nhân: tuỗi, dinh dưỡng, đái đường, hút thuốc lá, thay đổi miễn dịch

Phẫu thuật: sát trùng da tại vết mổ, cân bằng thể dịch kém, tổn thương mô nhiều ...

2.3.3 Vệ sinh vật

Tụ cầu	78,2%	Aerobacter	17,0%
E.coli	13,0%	Phối hợp	43,4%

2.3.4 Triệu chứng lâm sàng

A. Dấu hiệu toàn thân

- Sốt cao $38,5 - 39^{\circ}\text{C}$ mặc dù đã điều trị kháng sinh.
- Cảm giác ớn lạnh.
- Da, niêm mạc tái nhợt.
- Mệt mỏi, choáng váng.

B. Dấu hiệu tại chỗ

- Vết mổ sưng tấy, cảm giác nóng, đỏ.
- Đau vết mổ.
- Chảy mủ, dịch tiết từ vết mổ, vết mổ không liền miệng, dịch có mùi hôi.
- Dấu hiệu khác: sản dịch nhiều hôi, xuất huyết âm đạo...

2.3.5 Điều trị

Mở, khảo sát, dẫn lưu súc rửa, cắt bỏ mô hoại tử và để trống vết thương.

Kháng sinh: dùng kháng sinh phổ rộng, dựa vào đáp ứng lâm sàng và kết quả lấy dịch.

2.3.6 Dự phòng

Sử dụng kháng sinh dự phòng.

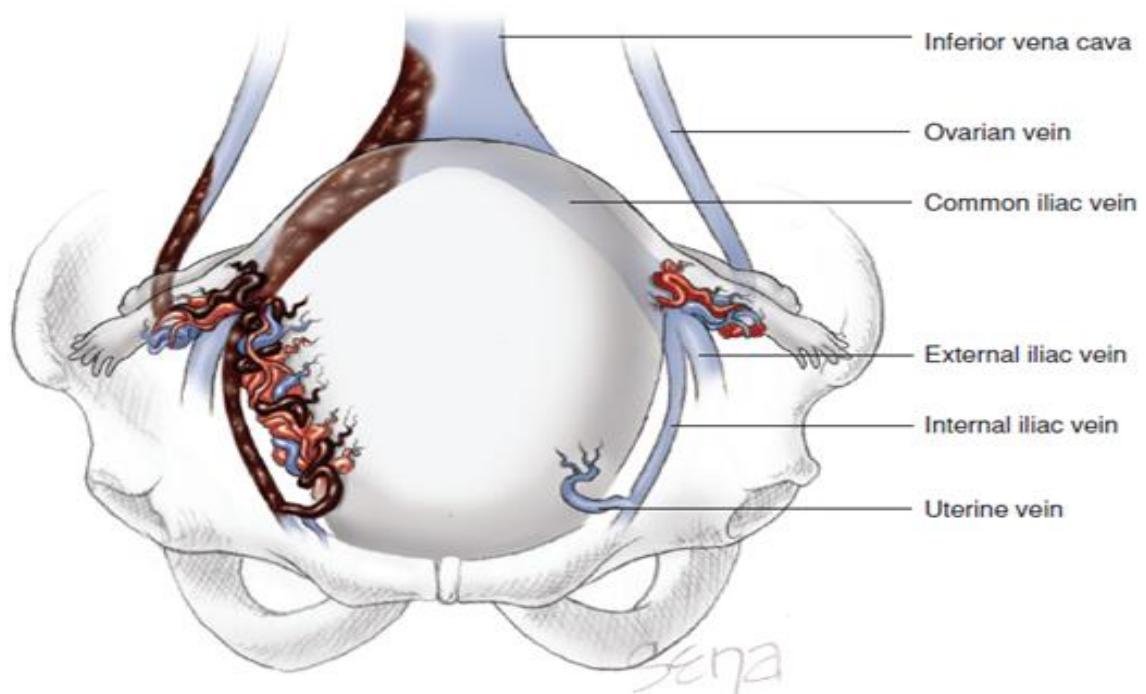
Thực hiện kỹ thuật mổ ít gây tổn thương mô, thiếu máu mô và cân bằng thể dịch đầy đủ.

2.4 Viêm tắc mạch nhiễm trùng

2.4.1 Định nghĩa

Được định nghĩa như một viêm tĩnh mạch cùng với sự hình thành cục máu đông với sốt không đáp ứng với kháng sinh. Được miêu tả lần đầu tiên vào những năm 1800 bởi Von Recklinghausen. Ông ta cho rằng có thể phẫu thuật cắt mạch để chữa trị, nhưng sau đó Trendelenburg đã thành công với thắt tĩnh mạch chậu. Viêm tĩnh mạch nhiễm trùng được chia làm 2 type: viêm tắc tĩnh mạch buồng trứng

(OVT) và viêm tắc tĩnh mạch sâu (DSPT). Mặc dù cùng cơ chế bệnh sinh nhưng 2 type này có biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán khác nhau. Bệnh nhân với OVT thường sốt và đau bụng trong vòng 1 tuần sau sinh thường hay mờ và có thể thấy trên chẩn đoán hình ảnh khoảng 20%. Còn với DSPT thường xuất hiện một vài ngày với sốt không xác định rõ, tồn tại dai dẳng khi dùng kháng sinh và chẩn đoán hình ảnh không thấy huyết khối.



Hình 2.3. Mạch máu vùng tử cung

Nhiễm trùng ở tử cung và cạnh tử cung có thể lan rộng đến bất kì mạch máu nào ở vùng chậu cũng như tĩnh mạch chủ dưới. Các cục máu đông trong tĩnh mạch chậu chung bên phải từ tĩnh mạch tử cung và tĩnh mạch chậu trong sẽ vào tĩnh mạch chủ dưới.

Yếu tố nguy cơ

- Mô lấy thai.
- Mang thai
- Nhiễm trùng chậu (viêm nội mạc hậu sản, PID)
- Gây xẩy thai

- Phẫu thuật vùng chậu
- Xơ hóa tử cung
- Bệnh ác tính
- Sử dụng hormone kích thích

2.4.2 Nguyên nhân

Do nhiễm khuẩn ở nội mạc làm vi khuẩn lan vào tuần hoàn tĩnh mạch, phá vỡ tế bào nội mạch cùng với vi khuẩn, nội độc tố sẽ làm nêc cục huyết khối gây tắc tĩnh mạch theo tam chứng Virchow.

Tam chứng Virchow:

+ *Tình trạng tăng đông*: do gia tăng một vài yếu tố đông máu như I, II, VII, VIII, IX, X cùng với giảm protein S, đề kháng hoạt động của protein C trong quý II, III cùng với đó là sự ức chế của các men tan sợi huyết như PAI-1, PAI-2

+ *Thay đổi về tốc độ dòng máu*: giảm ở những tuần cuối do vùng chậu hông bị chèn ép bởi khối thai cùng với sự gia tăng thể tích máu, do sự giảm hoạt động của thai phụ khi mang thai, sau sinh. Nằm nghỉ tại giường lâu gây gia tăng nguy cơ.

+ *Các thay đổi do tổn thương ở nội mạc mạch máu*: do tổn thương mạch máu tại nơi tiếp giáp giữa bánh nhau và tử cung, phẫu thuật, nhiễm khuẩn tại chỗ hay nhiễm khuẩn máu.

2.4.3 Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng rất mơ hồ, có thể nhầm lẫn với các bệnh khác:

Với OVT triệu chứng xuất hiện sau 1 tuần với sốt, ớn lạnh, đau ở bên tĩnh mạch bị tắc, lưng hoặc hông, khám chậu có thể đau nhưng có thể nhầm với viêm nội mạc tử cung. Các triệu chứng về tiêu hóa rất nhẹ nhàng nhưng là yếu tố quan trọng để phân biệt với OVT bên phải với viêm ruột thừa cấp, viêm thận bể thận.

Với DSPT biểu hiện các triệu chứng sớm hơn (từ 3 - 5 ngày), cũng có thể 3 tuần sau sinh, không có dấu hiệu lâm sàng của bệnh, đôi khi chỉ có sốt và ớn lạnh. Phát hiện tốt nhất khi đang ở đỉnh của sốt, đau bụng hay vùng chậu thường không có. DSPT thường được chẩn đoán bằng cách loại trừ, khi sốt sau sinh không giảm khi điều trị kháng sinh.

2.4.4 Cận lâm sàng

Không giúp gì nhiều cho chẩn đoán: bạch cầu >12000/microL, cây máu thường xuyên âm tính.

CT-scanner và MRI thê phát hiện tốt hơn siêu âm trong type OVT, còn đối với DSPT không thê phát hiện vì vậy nếu CT hoặc MRI âm tính cũng không thê loại trừ DSPT.

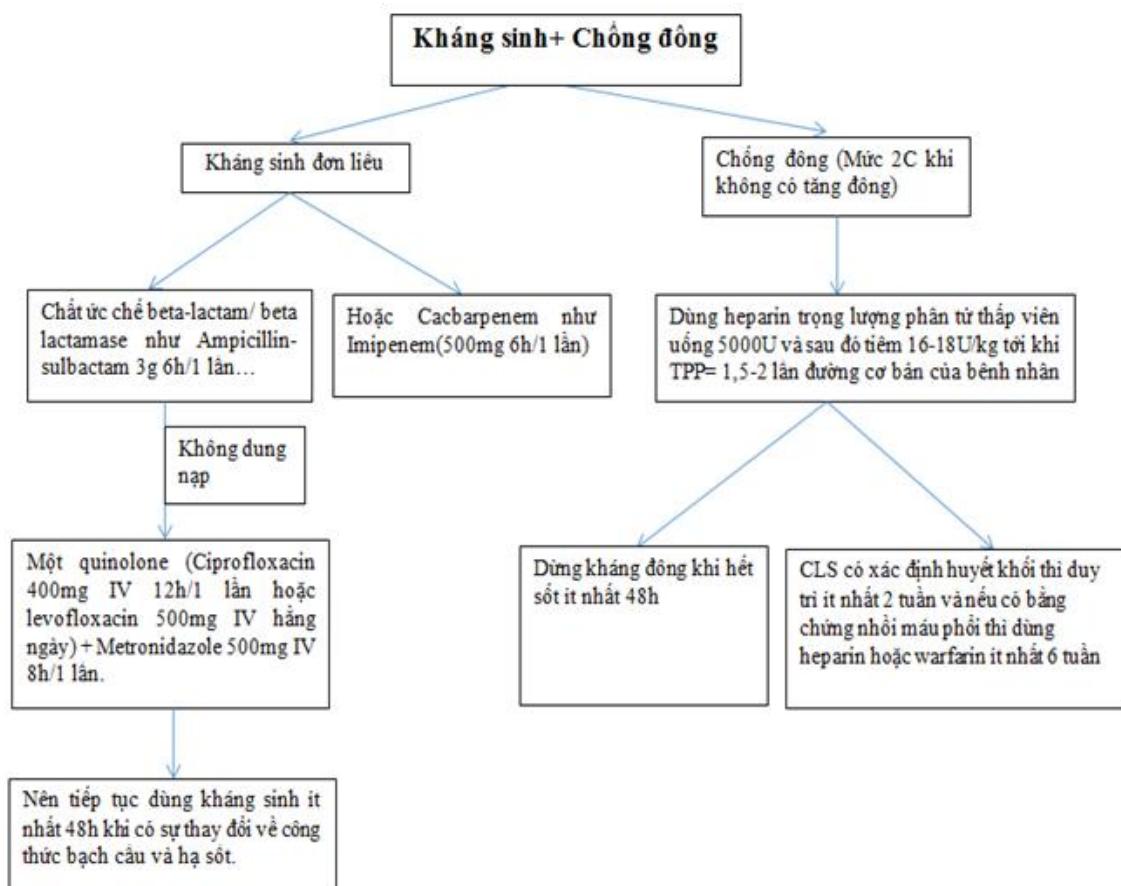
2.4.5 Chẩn đoán

Chẩn đoán viêm tắc tĩnh mạch nhiễm trùng thường khó khăn và thường được chẩn đoán khi đã loại trừ các nguyên nhân khác .

2.4.6 Điều trị

Liệu pháp kháng sinh cùng với chống đông hệ thống thường được dùng để giải quyết những rối loạn

Bảng 2.2 Liệu pháp kháng sinh và chống đông

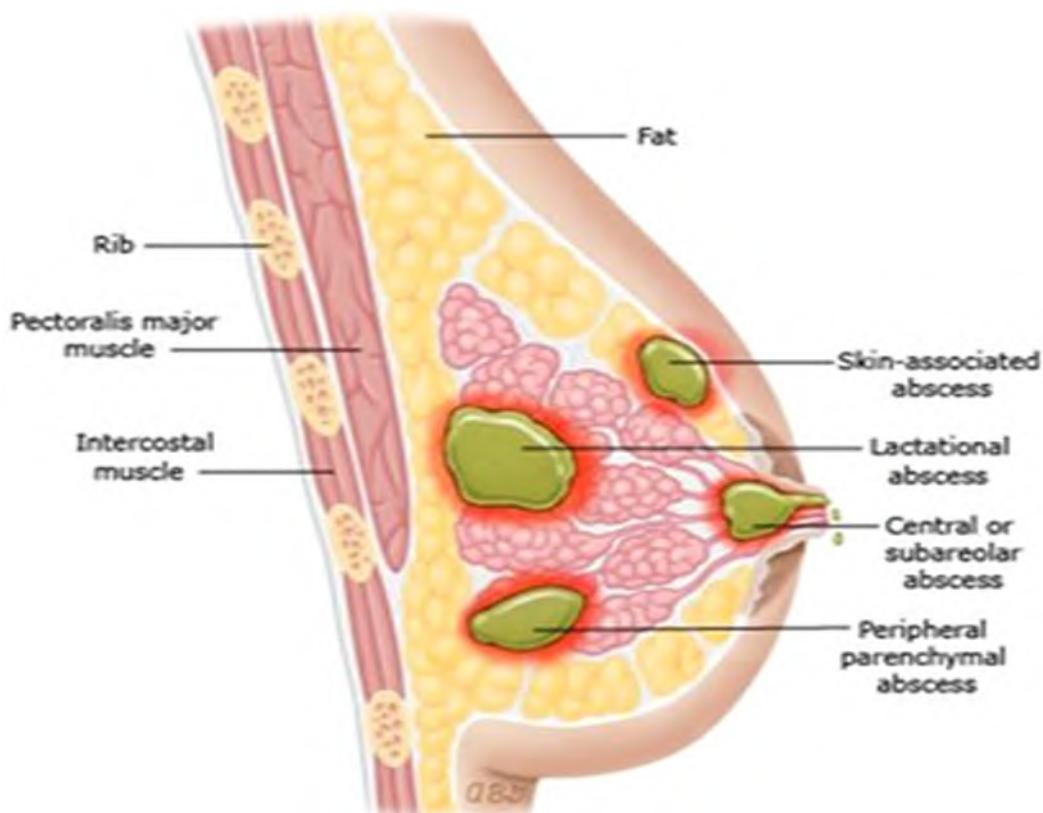


2.5 Viêm vú

2.5.1 Định nghĩa

Viêm vú trong giai đoạn cho con bú đặc trưng bởi đau khu trú tại một vùng vú do bởi tình trạng viêm.

Tỷ lệ mắc bệnh viêm vú thấp hơn nhiều và có lẽ khoảng 1%. Không có bằng chứng cho thấy bất kỳ biện pháp phòng ngừa ngăn chặn nhiễm trùng vú (Crepinsek, 2012).



Hình 2.4 Hình ảnh tổ chức mô vú

5.2. Yếu tố nguy cơ

- Viêm vú với những lần sinh con trước
- Căng tức vú một bên kéo dài nặng
- Kém bài tiết sữa
- Nứt nứt vú.

5.3. Nguyên nhân

Sự xâm nhập của vi khuẩn qua núm vú tới chỗ út đọng sữa dẫn đến viêm vú và nếu không được chữa trị sẽ dẫn đến áp xe vú

5.4. Biểu hiện lâm sàng

Đỏ, đau, cứng, sưng một vùng vú, kèm sốt

Ngoài ra còn thấy đau cơ, ớn lạnh, triệu chứng giống cúm.

5.5. Cận lâm sàng

Không cần thiết, lấy máu khi có tình trạng nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng bệnh viện, không đáp ứng kháng sinh. Chẩn đoán hình ảnh có ích khi viêm không đáp ứng kháng sinh, phân biệt áp xe và ung thư, hướng dẫn chọc dò dẫn lưu mủ trong áp xe.

5.6. Chẩn đoán phân biệt

Tắc ống dẫn sữa: sờ thấy cục, đau nhưng không có các dấu hiệu toàn thân.

Nang tuyến sữa: hiện diện một nang khi sờ nhưng không đau và không có triệu chứng toàn thân.

Phản ứng viêm do ung thư: khám thấy da dày hơn, đỏ, sần giống quả cam và sưng hạch nách.

5.7. Vi sinh vật

Tụ cầu vàng đặc biệt là TCV kháng methicillin (MRSA) là nguyên nhân phổ biến liên quan đến vi sinh vật.

Nguồn trực tiếp gây ra viêm vú thường là từ mũi và miệng của trẻ bú mẹ vi khuẩn xâm nhập vào vú thông qua núm vú bị nứt hoặc những trầy sướt nhỏ.

5.8. Điều trị

- Giảm triệu chứng: kháng viêm, chườm lạnh để giảm đau.

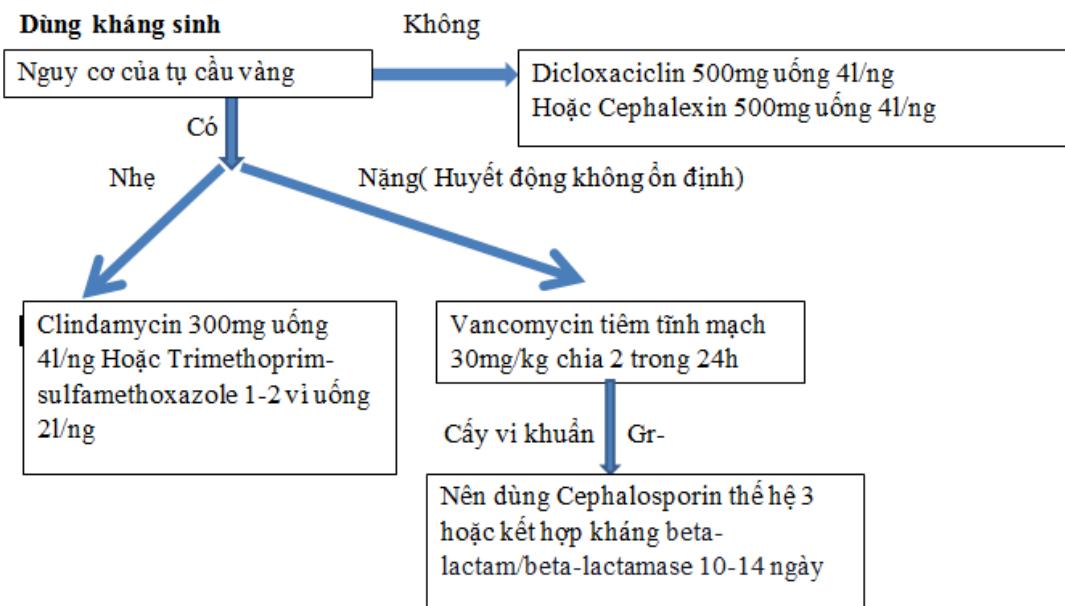
- Tiếp tục cho bú.

- Điều trị kháng sinh thích hợp.

- Nếu bệnh nhân không giảm triệu chứng, đánh giá lại kỹ thuật cho bú và kháng sinh trong 48 - 72h tiếp, cùng sự hỗ trợ của siêu âm để tìm áp xe vú.

Bảng 2.3 Phác đồ điều trị viêm vú

Điều trị cụ thể:



Những loại thuốc này đều an toàn ở liều điều trị thông thường và sử dụng trong một thời gian ngắn. Khuyến khích người mẹ tiếp tục cho con bú ở vú lành, vắt hoặc hút bỏ sữa ở vú viêm ít nhất 3 ngày trước khi cho bú trở lại.

PHẦN 2

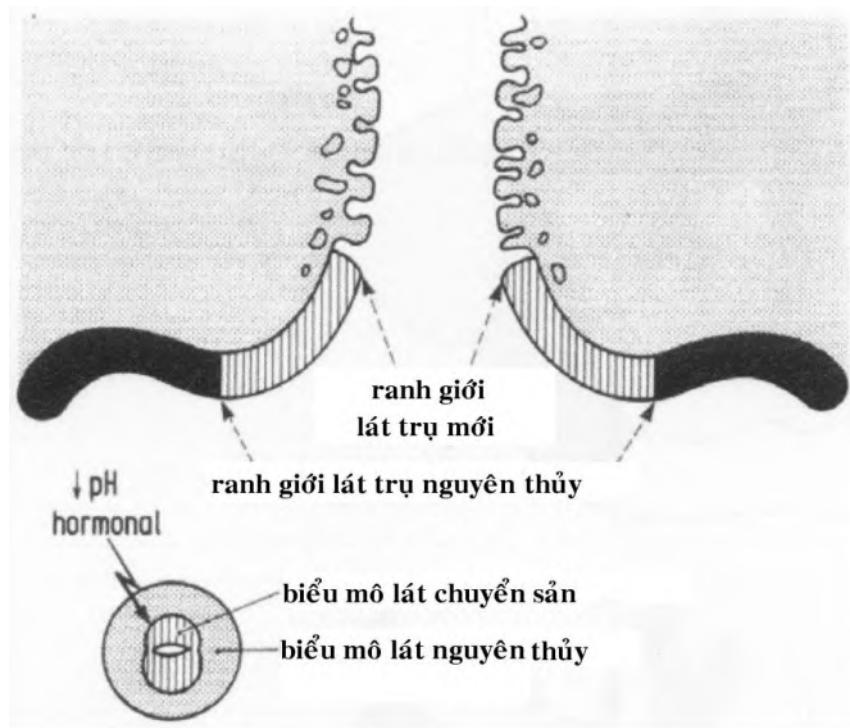
PHỤ KHOA

MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC UNG THU CỔ TỬ CUNG

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THU CỔ TỬ CUNG

1.1 Định nghĩa

Ung thư cổ tử cung là ung thư phần dưới tử cung, chỗ nối với âm đạo khi các tế bào ở cổ tử cung biến đổi bất thường (thường xảy ra ở ranh giới tiếp giáp giữa biểu mô lát tầng và biểu mô trụ). Đây là bệnh phổ biến, đứng hàng thứ 2 về ung thư ở phụ nữ trên thế giới, sau ung thư vú và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở phụ nữ tại các nước đang phát triển.

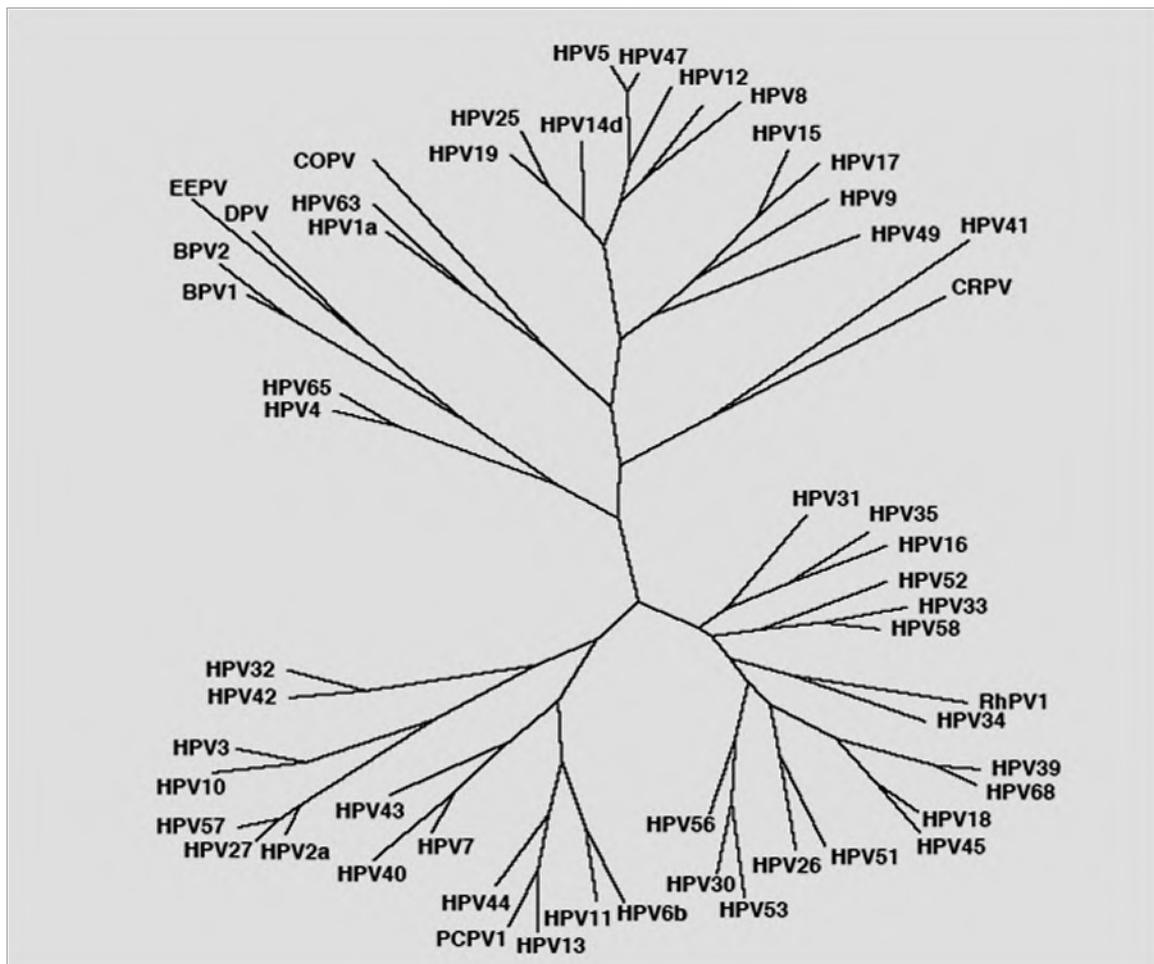


Hình 1.1 Vùng chuyển tiếp biểu mô lát-trụ

Trên toàn cầu, cứ 2 phút có 1 phụ nữ chết vì ung thư cổ tử cung. Còn tại Việt Nam, cứ 2,4 tiếng lại có 1 phụ nữ tử vong vì căn bệnh trên. Như vậy ung thư cổ tử cung thực sự là một gánh nặng chính về sức khỏe, tâm lý và sức khỏe đối với phụ nữ khắp nơi trên thế giới.

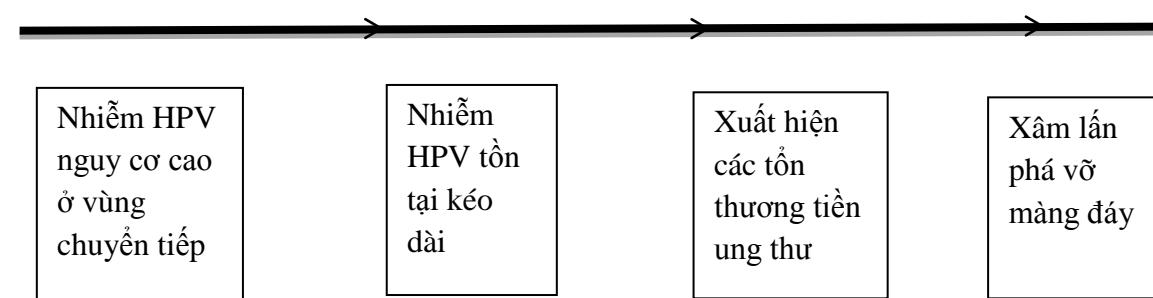
1.2 Nguyên nhân hàng đầu của ung thư cổ tử cung là nhiễm HPV

Tính đến năm 2013, có trên 150 genotyp HPV được phát hiện, trong đó liên quan đến ung thư CTC là các chủng nguy cơ cao (đặc biệt 2 typ 16,18).



Hình 1.2 Các type HPV

Quá trình diễn tiến thành K CTC gồm có



Thời gian tiền triển từ khi nhiễm HPV cho tới lúc bị ung thư CTC xâm lấn khá chậm (10 - 20 năm).

Tuy nhiên, cần phải phát hiện và điều trị sớm ở giai đoạn tổn thương tiền ung thư thì khả năng thành công gần như 100%, một khi ung thư đã xâm lấn qua khỏi màng đáy tỉ lệ sống sót sau 5 năm sẽ giảm đi theo từng giai đoạn.

⇒ Phải có chiến lược tầm soát và phát hiện sớm ung thư CTC.

II. TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

2.1 Định nghĩa

Là phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm khi bệnh có thể điều trị và chữa khỏi được.

Yêu cầu của 1 xét nghiệm tầm soát:

- ❖ Kỹ thuật đơn giản
- ❖ Cho kết quả nhanh
- ❖ Độ tin cậy cao
- ❖ Có thể sử dụng đại trà
- ❖ Có hiệu quả kinh tế

Để tầm soát ung thư CTC, cần phải khám phụ khoa định kì phối hợp với các test sàng lọc cơ bản sau:

- ❖ Pap test (chỉ duy nhất test này dùng trong một quần thể lớn và đã cho thấy giảm tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong của ung thư cổ tử cung)
- ❖ HPV DNA
- ❖ VIA(Visual Inspection with acid acetic), VILI (Visual Inspection with Lugol’Iodine).
- ❖ Soi cổ tử cung .

2.2 Đối tượng khám và sàng lọc ung thư cổ tử cung

Theo ACS và USPSTF vừa ban hành bảng hướng dẫn kiểm tra sàng lọc ung thư cổ tử cung mới. Bảng khuyến cáo này dựa trên những kiến thức cập nhật về sự lây nhiễm virút gây u nhú ở người (HPV), so sánh với kết quả sàng lọc ung thư cổ tử

cung bằng tế bào học, đề nghị giảm việc nội soi cổ tử cung kiểm tra tế bào học sàng lọc ung thư và bổ sung thử nghiệm nhiễm HPV cho hầu hết phụ nữ, kể cả những người đã được chủng ngừa HPV.

Những người có kết quả xét nghiệm HPV dương tính cần được theo dõi chặt chẽ hơn. Phụ nữ có nguy cơ cao bị ung thư cổ tử cung (người bị nhiễm HIV, nghiện ma túy, ghép tạng...) cần được kiểm tra thường xuyên

Bảng 2.1 Khuyến cáo sàng lọc ung thư cổ tử cung

NHÓM TUỔI NỮ	KHUYẾN CÁO 2009_ACOG	KHUYẾN CÁO 2012 _ USPSTF	KHUYẾN CÁO 2012 _ ACS
< 21 tuổi	Không cần kiểm tra	Không cần kiểm tra	Không cần kiểm tra
21-29 tuổi	Xét nghiệm tế bào học mỗi 2 năm. Không khuyến cáo xét nghiệm HPV	Xét nghiệm tế bào học mỗi 3 năm. Không khuyến cáo xét nghiệm HPV, trừ khi kết quả xét nghiệm tế bào bất thường.	Xét nghiệm tế bào học mỗi 3 năm. Không khuyến cáo xét nghiệm HPV, trừ khi kết quả xét nghiệm tế bào bất thường.
30-65 tuổi	Xét nghiệm tế bào học mỗi ba năm nếu kết quả ba lần xét nghiệm liên tiếp âm tính. Xét nghiệm thêm HPV	Xét nghiệm tế bào học mỗi ba năm hay xét nghiệm tế bào học và HPV mỗi năm năm.	Xét nghiệm tế bào học và HPV mỗi năm năm (lựa chọn ưu tiên) hay chỉ xét nghiệm tế bào học mỗi ba năm.
> 65 tuổi	Sau ba xét nghiệm sàng lọc có kết quả bình thường và không có gì bất thường trong 10 năm trước, có thể ngưng kiểm tra.	Nếu đã có kiểm tra sàng lọc đầy đủ với kết quả bình thường trong thời gian trước, có thể ngưng kiểm tra	Nếu đã có kiểm tra sàng lọc đầy đủ với kết quả bình thường trong thời gian trước, có thể ngưng kiểm tra.
Người đã cắt toàn bộ tử cung, không có tiền sử loạn sản cổ tử cung mức độ nặng	Không cần kiểm tra sàng lọc nếu cắt tử cung do chỉ định lành tính	Có thể ngưng kiểm tra.	Có thể ngưng kiểm tra.

PHÂN TÍCH: Theo khuyến cáo của ACS 2012:

➤ Tuổi bắt đầu sàng lọc: 21 tuổi. Lý do không đưa phụ nữ dưới 21 vào chương trình là vì: ung thư CTC xâm lấn hiếm khi xuất hiện trong nhóm tuổi này. Sàng lọc có thể gây tác hại nhiều hơn lợi ích thu được, ví dụ điều trị không cần thiết các tổn thương tiền xâm lấn ở cổ tử cung (CTC) có thể dẫn đến những biến chứng lâu dài như thu hẹp CTC, sinh non...

➤ 21 - 29 tuổi: Làm xét nghiệm tế bào học mỗi ba năm một lần. Lý do: việc giãn cách mỗi ba năm được xem là thích hợp khi cân bằng được tốt nhất giữa lợi ích và rủi ro cho nhóm tuổi này.

➤ 30 - 65 tuổi: Làm xét nghiệm tế bào học và HPV mỗi 5 năm (ưu tiên), tế bào học mỗi ba năm (chấp nhận được). Lý do: việc kết hợp giữa hai chỉ định này làm tăng độ nhạy của công tác sàng lọc, nhất là với phụ nữ trên 30 tuổi. Ngoài ra, việc kết hợp này còn làm tăng độ nhạy trong việc phát hiện ung thư tuyến CTC.

➤ Trên 65 tuổi: Ngưng các xét nghiệm kiểm tra sau tuổi 65 nếu có kết quả sàng lọc âm tính phù hợp trước đó (nghĩa là có ba lần xét nghiệm âm tính liên tục hoặc hai lần xét nghiệm kết hợp âm tính trong vòng 10 năm, với xét nghiệm gần nhất và được thực hiện trong vòng 5 năm trở lại). Không có tiền căn CIN 2+ (mức tổn thương) trong vòng 20 năm qua, không có nguy cơ cao ung thư CTC.

Lý do: Ở lứa tuổi này, nếu đã được sàng lọc tốt trước đó, số ca ung thư CTC được phát hiện là rất hiếm và CIN 2+ cũng rất thấp. Trong khi đó, những phụ nữ có tiền căn CIN 2+ vẫn còn nguy cơ mắc các tổn thương CIN 3+ cao hơn 5 - 10. Do đó cần phải tiếp tục theo dõi đủ 20 năm.

➤ Sau cắt tử cung vì nguyên nhân lành tính, không có tiền căn CIN 2+: Ngưng sàng lọc

➤ Sau tiêm ngừa HPV: tiếp tục sàng lọc như phụ nữ chưa tiêm ngừa. Lý do: Các loại vắc-xin HPV được công nhận hiện tại bảo vệ chống lại ung thư CTC, nhưng chỉ chống lại ung thư CTC do HPV type 16 và 18 (chiếm khoảng 70% các trường hợp ung thư CTC). 30% còn lại do các type HPV khác gây ung thư CTC thì chưa có vắc-xin.

III. MỘT SỐ TEST SÀNG LỌC CƠ BẢN TRONG UNG THƯ CTC

3.1 Phết tế bào cổ tử cung (cytology): PAP SMEAR

Ra đời vào 1941 do G. Papanicolaou tìm ra để phát hiện sớm các tổn thương biến đổi tế bào nhằm tầm soát ung thư CTC. Hơn 50 năm qua nhờ có pap test, tỷ lệ ung thư ctc xâm lấn giảm 70 - 80%, tỷ lệ tử vong do ung thư CTC cũng giảm 70%.

3.1.1 Điều kiện để làm pap test

- Không đặt thuốc âm đạo trong vòng 3 ngày.
- Không giao hợp, không thụt rửa âm đạo trong 48 giờ trước đó.
- Không có tình trạng viêm nhiễm âm đạo, cổ tử cung cấp tính.
- Không có tình trạng xuất huyết âm đạo, tử cung (tốt nhất là làm vào ngày thứ 15 - 20 của chu kỳ kinh nguyệt).
- Không khám âm đạo bằng tay trước, không dung dầu bôi trơn mỏ vịt khi khám.
- Ở người đã mãn kinh, nên điều trị estrogen tại chỗ trước khi lấy.

3.1.2 Cách tiến hành.

Pap test qui ước

- Bệnh nhân nằm trong tư thế phụ khoa (bệnh nhân nằm ngửa, gối gập, hai chân dang rộng, thả lỏng người)
- Đặt mỏ vịt (ko dung dầu bôi trơn).
- Bóc lộ ctc, có thể lâu bớt chất nhầy.
- Dùng que Ayre áp vào lỗ cổ tử cung, quay một vòng 360 0 để lấy tế bào. (Lấy tế bào cổ ngoài bằng đầu tròn, tế bào cổ trong bằng đầu nhọn).
- Dùng que Ayre trải đều tế bào lên lame kính. Khi trải, lưu ý chỉ trải một lần duy nhất, không kéo nhiều lần sẽ làm thay đổi hình dạng tế bào.
- Mẫu sẽ được cố định bằng cách nhúng vào dung dịch hoặc xịt một lớp keo mỏng lên bề mặt lame.

Thinprep pap test

Tế bào ung thư ở tử cung vẫn được lấy theo cách cũ.

- Nhúng rửa dụng cụ lấy mẫu có chứa các tế bào vào lọ dung dịch, tế bào sẽ được bảo tồn và phân tích bằng hệ thống máy.
- Máy xử lý tế bào sẽ tách các tế bào khỏi máu, mủ và các thành phần khác.

so sánh

Pap test qui ước

- Chỉ có khoảng 20% tế bào được thu thập phết lên lame kính, bỏ sót 80% trong đó có cả tế bào biến dạng.
- Kết quả đọc kém chính xác hơn, vì các tb chồng chất lên nhau, có cả máu lẫn chất nhầy.

Thinprep pap test

Là một tiến bộ vượt bậc của ngành tế bào học, thu thập toàn bộ bệnh phẩm, xử lí bằng máy giúp tế bào được trai mỏng và quan sát rõ hơn. Do đó, pap nhúng dịch có độ nhạy cao hơn đến 7 lần.



Hình 3.1. Xét nghiệm Pap truyền thống



Hình 3.2. Pap qui ướt và thinprep pap

3.1.3 Phân tích kết quả: phân loại tế bào học theo Bethesda 2001

- Tế bào biểu mô bình thường
- Tế bào biểu mô biến đổi lành tính

+ Viêm nhiễm:

- ❖ *Chlamydia*
- ❖ *Trichomonas*
- ❖ *Actinomyces*
- ❖ *Candida*
- ❖ *Virus herpes simplex*

+ Biến đổi do phản ứng:

- ❖ Viêm teo
- ❖ Tia xạ
- ❖ Vòng tránh thai

- Bất thường tế bào biểu mô:

+ Tế bào lát :

❖ Tế bào lát không điển hình (ASC):

- Tế bào lát không điển hình có ý nghĩa không xác định (ASC-US)
- Tế bào không điển hình không thể loại trừ HSIL (ASC-H).

❖ Tổn thương trong biểu mô gai mức độ thấp (HSIL) bao gồm: HPV/CIN1.

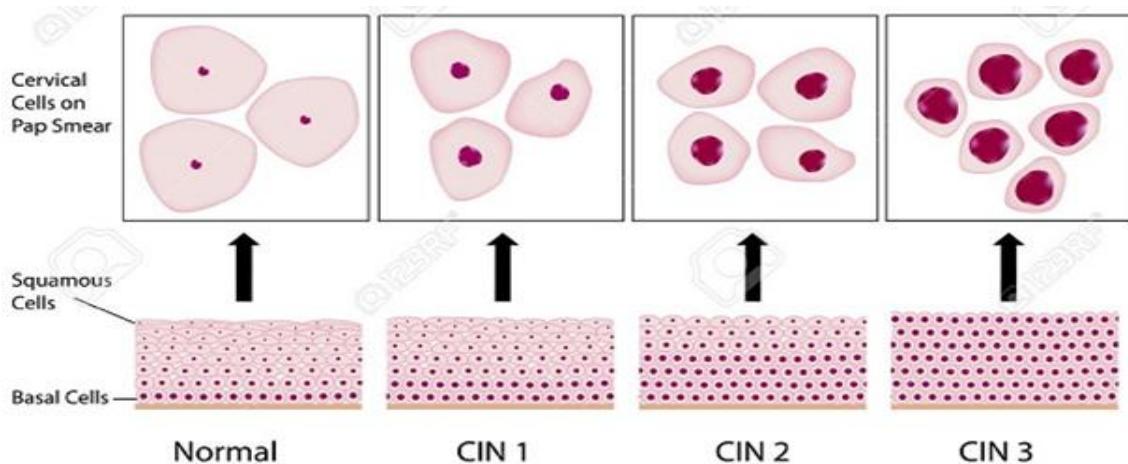
❖ Tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao (LSIL) bao gồm: CIN2,3,CIS, Ung thư tế bào gai xâm lấn.

+ Tế bào tuyến:

- ❖ Tế bào nội mạc tử cung lành tính ngoài thời kỳ hành kinh hoặc ở phụ nữ đã mãn kinh.
- ❖ Tế bào tuyến không điển hình (AGS).
- ❖ Tế bào tuyến không điển hình có ý nghĩa không xác định (AGUS).
- ❖ Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS).

Bảng 3.1 So sánh phân loại tế bào và mô học

TẾ BÀO HỌC (PAP SMEAR)	MÔ HỌC (SINH THIẾT)	
Hệ thống Bethesda 2001	Phân loại theo CIN	Phân loại theo WHO
Bình thường	Bình thường	Bình thường
ASC-US	Phản ứng viêm	Phản ứng viêm
LSIL	CIN1	Dị sản nhẹ
HSIL	CIN2	Dị sản trung bình
	CIN3	Dị sản nặng
Ung thư xâm lấn	Ung thư xâm lấn	Ung thư xâm lấn



Hình 3.2 Phân chia mức độ u tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

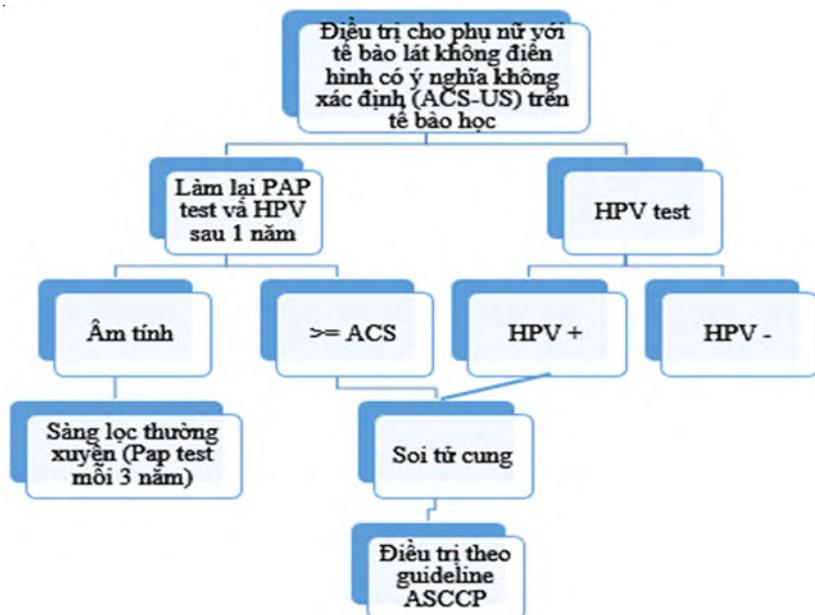
CIN I: loạn sản nhẹ; các tế bào bất thường có thể được tìm thấy trong 1/3 của niêm mạc của cổ tử cung.

CIN II: loạn sản vừa; tế bào bất thường có thể được tìm thấy trong 2/3 của niêm mạc của cổ tử cung.

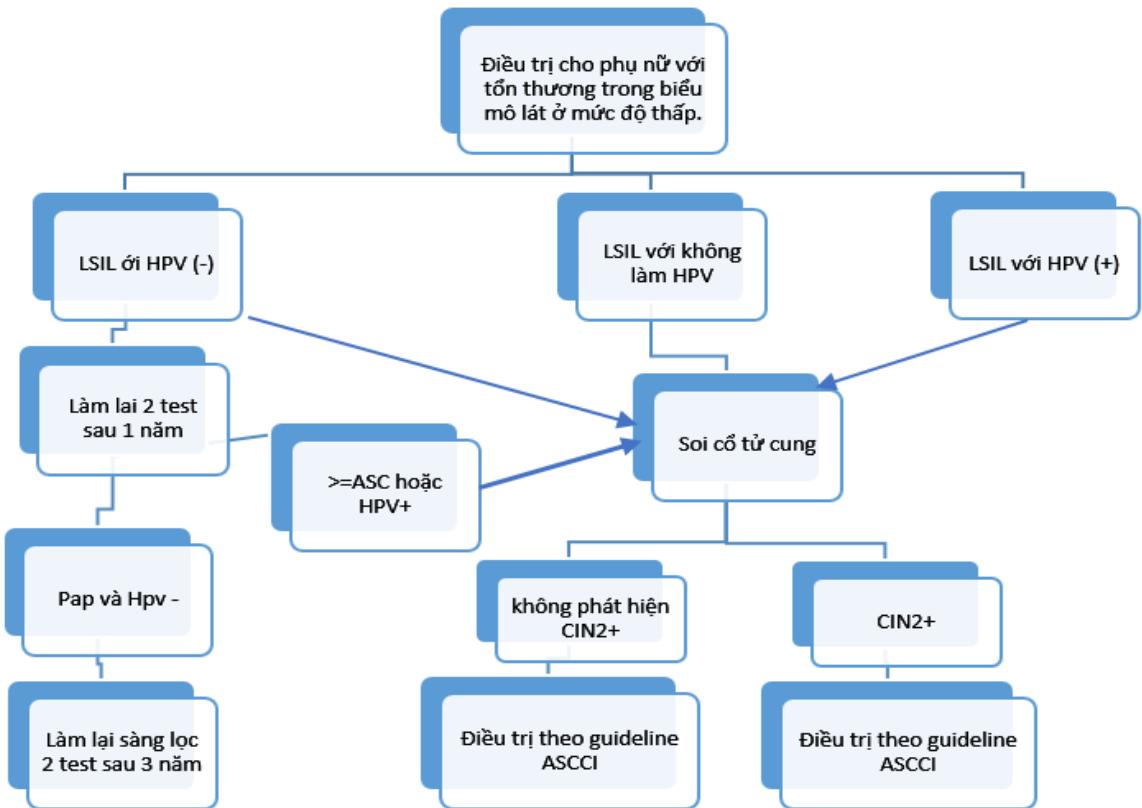
CIN III: loạn sản nặng ; các tế bào bất thường có thể được tìm thấy trong hơn 2/3 của niêm mạc.

3.1.4 Xử lý Pap test bất thường: theo quan điểm của ASCCP 2013

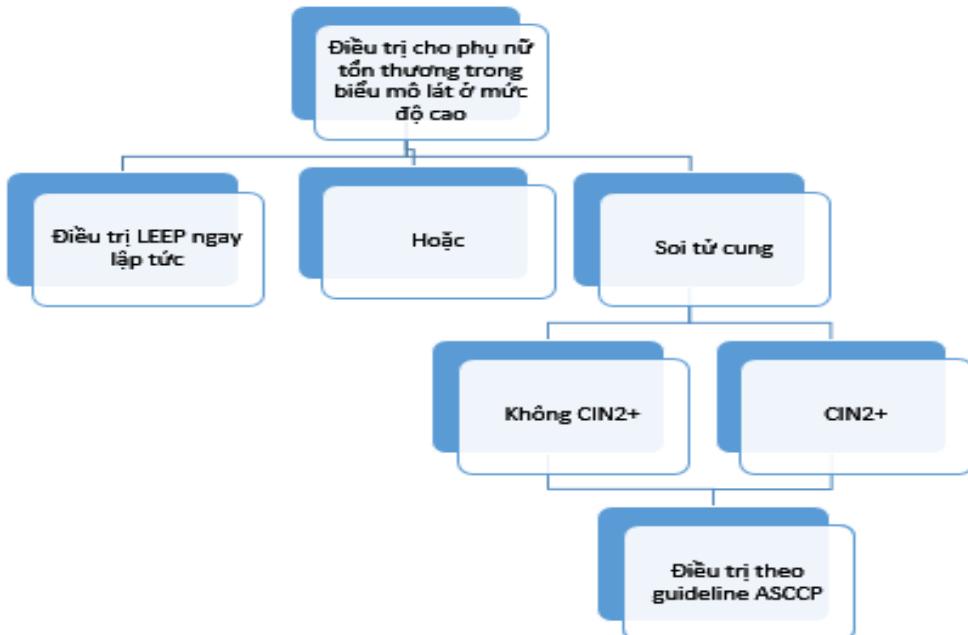
3.1.4.1. ASC-US



3.1.4.2 LSIL

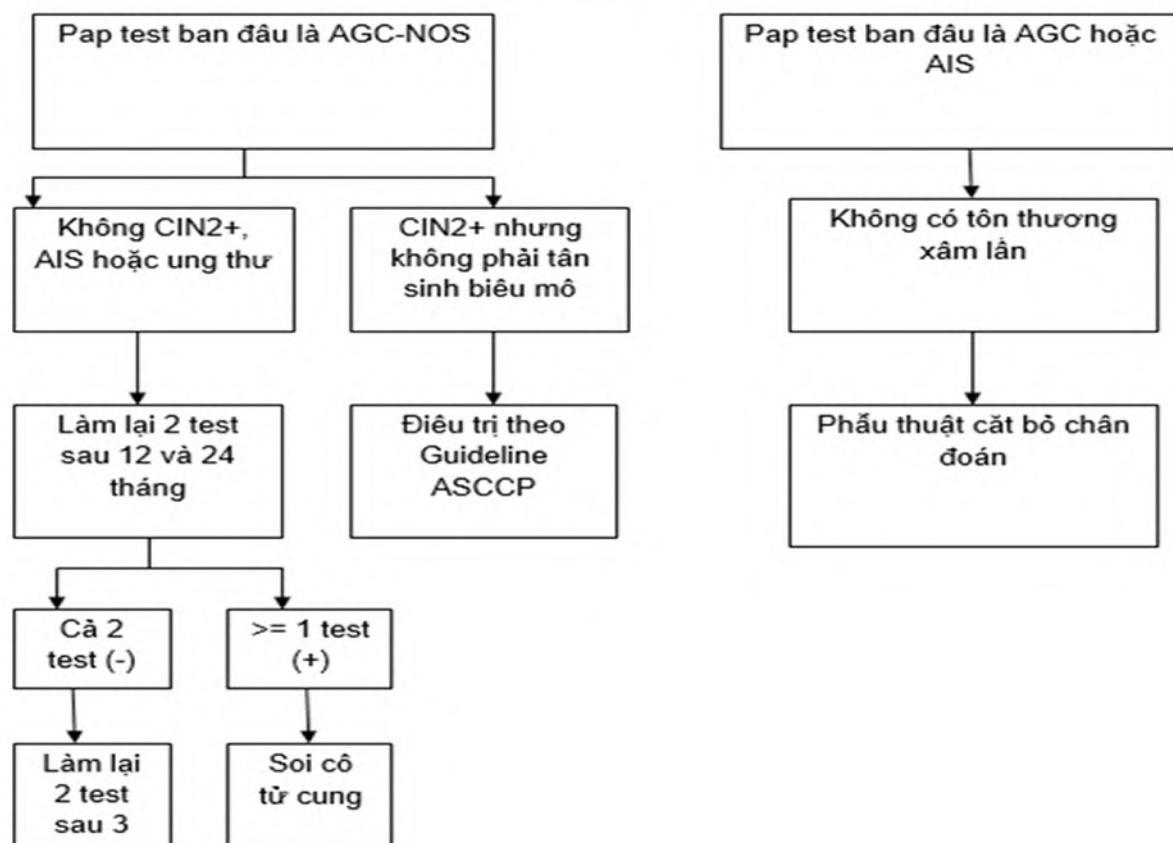


3.1.4.3 HSIL



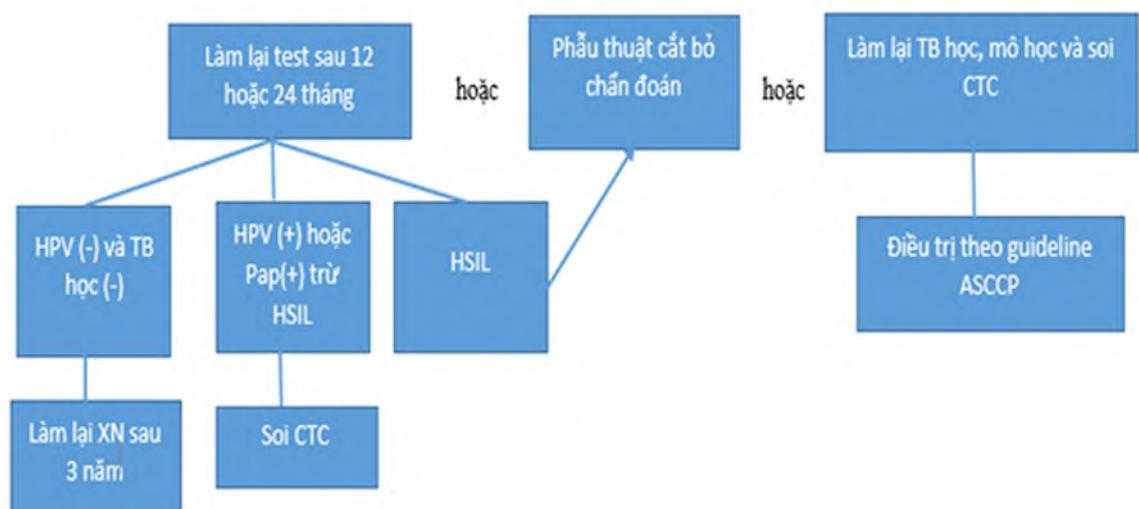
3.1.4.4 AGC

ĐIỀU TRỊ CHO PHỤ NỮ VỚI TÊ BÀO TRỤ KHÔNG ĐIỀN HÌNH(AGC)

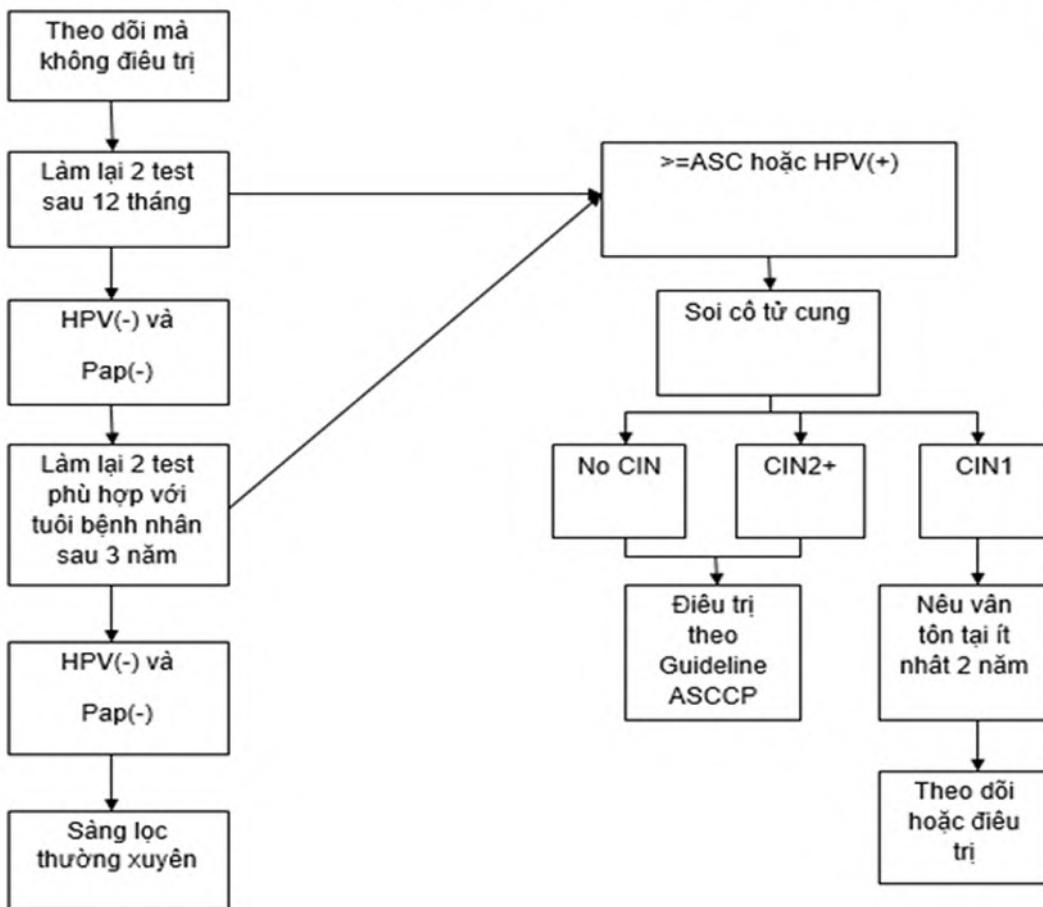


3.1.4.5. CIN1

Điều trị cho phụ nữ không có tổn thương hoặc sinh thiết có CNII1 với ASC - H hoặc HSIL



**ĐIỀU TRỊ CHO PHỤ NỮ KHÔNG CÓ TÔN THƯƠNG HOẶC SINH THIẾT LÀ
CIN1(LÀ CÁC TÔN THƯƠNG NHỎ HƠN GỒM ASC-US,LSIL,HPV 16 +,HPV 18+)**

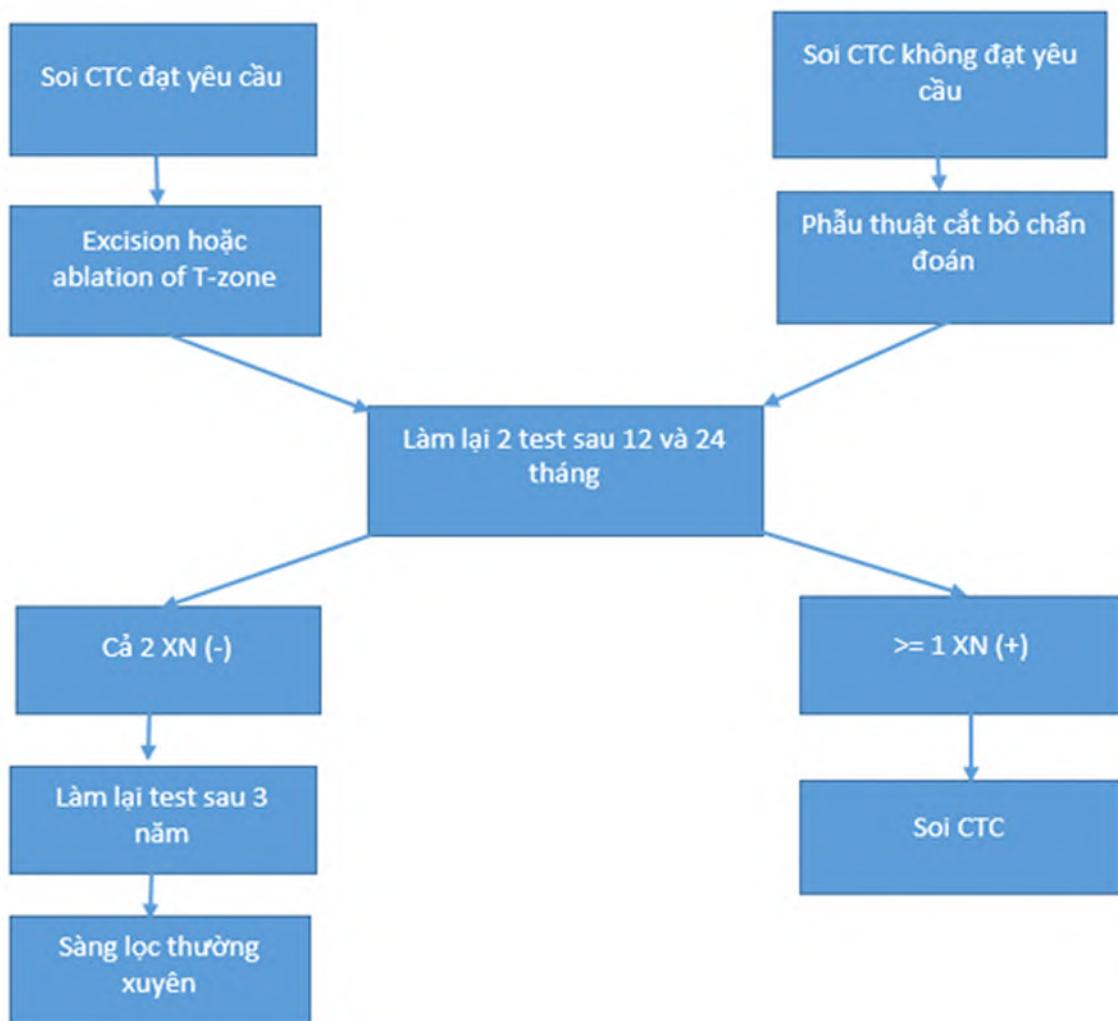


3.1.4.6. CIN 2+

Tóm lại, xử lý kết quả của pap test bất thường chia làm 2 nhóm:

- Nhóm ASC-US: gồm 3 lựa chọn:
 - Lặp lại pap test mỗi 6-12 tháng, thực hiện soi tử cung nếu sau đó phát hiện bất thường.
 - Thủ nghiệm HPV DNA.
 - Soi CTC ngay: là nhạy nhất để phát hiện CIN 2+.
- Nhóm pap bất thường còn lại: tiến hành soi tử cung ngay và làm sinh thiết để chẩn đoán.

CNI2 + Điều trị cho phụ nữ với CNI2 hoặc 3



3.2 Xét nghiệm HPV DNA

3.2.1 Cách thực hiện

Một mẫu tế bào được thu thập từ cổ tử cung hoặc âm đạo, sử dụng một bàn chải nhỏ hoặc tăm bông, và mẫu vật được gửi đến một phòng thí nghiệm để xử lý.

3.2.2 Chỉ định

Hiện nay xét nghiệm HPV DNA được chỉ định cùng với một xét nghiệm Pap' smear cho phụ nữ 30 - 65 tuổi. Có một số bộ thử nghiệm HPV DNA, đã được

FDA phê duyệt để sử dụng , có thể phát hiện các loại HPV có nguy cơ cao. (Theo số liệu của ACOG, USPSTF, ACS).

3.2.3 Ý nghĩa kết quả: test có độ nhạy cao và giá trị dự báo âm tính cao.

■ Xét nghiệm HPV (-): có nghĩa là bệnh nhân không có HPV liên quan đến ung thư cổ tử cung.

Nếu test âm tính dương như không có nguy cơ hình thành bất thường tế bào rõ trong vòng 6 - 10 năm sau đó. Điều này cho phép giãn thời gian sàng lọc và số lần sàng lọc trong cuộc đời người phụ nữ.

■ Xét nghiệm HPV (+): có nghĩa là bệnh nhân có một loại HPV có thể liên quan đến ung thư cổ tử cung. Nhưng không có nghĩa là bệnh nhân đang bị ung thư cổ tử cung mà có thể là một cảnh báo.

Nếu test ương tính thì thực hiện genotype và xét nghiệm phát hiện sự gắn chèn của HPV vào bộ gen người để tiên lượng ung thư cổ tử cung và có hướng xử lý kịp thời.

3.2.4 Ưu nhược điểm của phương pháp

Ưu điểm:

+ Độ nhạy của các xét nghiệm tìm DNA HPV lên tới 90 - 95%, và điểm đáng chú ý là do có thể phát hiện nhiễm HPV trước khi có những biểu hiện bất thường trên tế bào, những đối tượng nhiễm HPV sẽ được theo dõi chặt chẽ nhờ đó sẽ được chẩn đoán và điều trị bệnh sớm hơn.

+ Xét nghiệm này không mang tính chủ quan như kiểm tra trực quan bằng tế bào học hoặc VIA. Một nghiên cứu đã kết luận rằng xét nghiệm DNA HPV là có giá trị cao nhất trong việc phát hiện các tổn thương tiền ung thư ở phụ nữ trên 30 tuổi.

Nhược điểm:

+ Xét nghiệm DNA HPV là rất tốn kém để sàng lọc cho một số lượng nhỏ. Mặt khác, chờ đợi để thu thập đủ mẫu để thử nghiệm có hiệu quả có thể trì hoãn kết quả của khách hàng.

+ Xét nghiệm cần từ 2 - 3 giờ để cho kết quả. Mẫu bệnh phẩm có thể sẽ được chia làm từng đợt để xét nghiệm và để tiết kiệm chi phí. Do đó, thời gian xét nghiệm sẽ kéo dài.

+ Các bằng chứng của xét nghiệm DNA HPV là tương đối mới. Các cơ sở y tế tại nhiều nơi có thể không có sẵn xét nghiệm này do chi phí lớn so với điều kiện cơ sở vật chất và tài chính của họ.

3.3 Phương pháp VIA

3.3.1 Nguyên lý

Acid acetic làm kết tủa và cản phòng các tế bào biểu mô bất thường(tế bào có nhân lớn, tăng nhân, chứa nhiều protein).

Acid acetic còn làm đông vón và làm sạch chất nhầy cổ tử cung giúp quan sát tốt hơn.

Bình thường khi quan sát cổ tử cung, biểu mô lát trơn láng có màu hồng, biểu mô tuyến có màu đỏ. Nếu biểu mô bất thường thì sau khi bôi acid acetic, dung dịch này sẽ làm đông vón và kết tủa protein của tế bào biểu mô cho ta hình ảnh màu trắng dày và tăng sinh khi quan sát bằng mắt thường.

3.3.2 Chỉ định

- VIA được chỉ định cho tất cả các đối tượng thỏa mãn điều kiện: phụ nữ trong độ tuổi 21 – 70, đã có quan hệ tình dục.

- Ưu tiên cho phụ nữ trong độ tuổi 30 – 50.
- Có thể quan sát được toàn bộ vùng chuyển tiếp.

3.3.3 Kỹ thuật

- Đặt mỏ vịt.
- Lấy sạch khí hư.
- Thâm ướt CTC với acetic acid 3 - 5%.
- Quan sát kỹ sau 1 phút: chú ý vùng chuyển tiếp tìm thương tổn acetowhite (vùng biểu mô trắng với acid acetic).
- Thảo luận kết quả với bệnh nhân.

3.3.4 Ưu điểm

Không xâm lấn, rẻ tiền, dễ thực hiện.

Độ nhạy, độ đặc hiệu của test là 70 - 92% (theo Surendra Nath Panda).

Có thể làm mọi nơi và bởi bất cứ nhân viên y tế ở trình độ nào.

Có thể cho kết quả ngay nhằm cho quyết định tức thời (giảm nguy cơ mất dấu).

Có thể thực hiện VIA bất cứ lúc nào trong chu kỳ kinh nguyệt, trong khi mang thai, hậu sản, sau sẩy thai, có thể làm ở phụ nữ nghi ngờ STDs hoặc HIV.

3.3.5 Kết quả và thái độ xử trí

Bảng 3.1 Kết quả VIA

Phân loại VIA	Biểu hiện lâm sàng	Thái độ xử trí
VIA (-)	Cổ tử cung hồng láng, đồng nhất. Có thể có lô tuyế̄n, polype, viêm hoặc nang Naboth.	Hẹn khám lại để làm VIA sau 2 - 3 năm.
VIA (+)	Các mảng trắng dày, nổi hẳn lên; biểu mô trắng với acid acetic, nằm gần ranh giới biểu mô lát - trụ.	Tuyế̄n xã: chuyể̄n tuyế̄n Tuyế̄n huyên trở lên: Khẳng định tổn thương bằng té bào cổ tử cung – soi cổ tử cung – sinh thiết cổ tử cung. Điều trị bằng áp lạnh, LEEP, khoét chớp.
VIA (+), nghi ngờ ung thư	Tổn thương dạng sùi hoặc loét, biểu mô trắng rất dày, chảy máu khi tiếp xúc.	Chuyể̄n tuyế̄n có khả năng điều trị ung thư.

3.4 Xét nghiệm VILI

3.4.1 Nguyên lý

- Biểu mô vảy chứa glycogen, trong khi các tổn thương tiền ung thư và ung thư xâm lấn chứa rất ít hoặc không có glycogen.

- Iốt được hấp thụ bởi các biểu mô tế bào vảy và được nhuộm thành màu nâu hoặc đen.

- Biểu mô hình trụ không thay đổi màu sắc, vì nó không có glycogen.

- Chuyển sản không hoàn toàn và tổn thương viêm hầu như chỉ được thoái hoá glycogen một phần, vùng hấp thu khi nhuộm màu thì xuất hiện rải rác

- Các tổn thương tiền ung thư và ung thư xâm lấn không hấp thụ iốt (vì thiếu glycogen) xuất hiện những vùng có màu nghệ tây vàng.

3.4.2 Chỉ định: như VIA

3.4.3 Kỹ thuật: tương tự VIA nhưng thay acid acetic bằng dung dịch Lugol iodine.

3.4.4 Kết quả và thái độ xử trí

Bảng 3.2 Kết quả VILI

Kết quả VILI	Biểu hiện lâm sàng	Thái độ xử lí
VILI (-)	Biểu mô lát chuyển thành màu nâu và biểu mô trụ không thay đổi màu hoặc không đều, một phần hay không có sự bắt màu Iodine.	Làm lại VILI sau mỗi 2 - 3 năm.
VILI (+)	Vùng chuyển tiếp biểu mô lát – trụ ranh giới rõ, không có bắt màu vàng tươi Iodine hoặc gần như bình thường nếu vùng chuyển tiếp không thấy.	Xét nghiệm soi cổ tử cung, sinh thiết để khẳng định chẩn đoán. Điều trị LEEP, áp lạnh hay khoét chót.
Nghi ngờ ung thư	Tổn thương loét rõ hoặc loét sùi như súp lơ, rỉ máu hoặc chảy máu khi tiếp xúc.	Chẩn đoán và điều trị ung thư.

3.4.5 Ưu điểm - nhược điểm

- | | |
|----------------|--|
| Ưu điểm | <ul style="list-style-type: none"> + Đơn giản, dễ dàng thực hiện + Chi phí tiến hành và duy trì thấp. + Nhiều cơ sở chăm sóc sức khỏe có thể thực hiện + Kết quả độ nhạy cao trong một tỷ lệ thấp của âm tính giả. |
|----------------|--|

+ Kết quả thử nghiệm có sẵn ngay lập tức.

+ Giảm chi phí để theo dõi.

Nhược điểm + Ít chính xác khi sử dụng ở phụ nữ sau mãn kinh.

+ Cần phương pháp thực hiện chuẩn và các biện pháp để đảm bảo chất lượng.

3.5 Soi cổ tử cung (Colposcopy)

Soi cổ tử cung là một phương pháp kiểm tra bộ phận sinh dục ngoài (âm hộ), âm đạo và cổ tử cung một cách kỹ lưỡng để xác định vị trí và mức độ lan tỏa của tổn thương, là cầu nối từ tầm soát đến chẩn đoán, đồng thời hướng dẫn cho sinh thiết cổ tử cung.

3.5.1 Chỉ định: bắt buộc thực hiện cho các bệnh nhân có:

- Pap bất thường.
- VIA dương tính.
- Khám lâm sàng có tổn thương nghi ngờ.

3.5.2 Điều kiện

Thực hiện vào nữa đầu của chu kỳ kinh nguyệt, sau sạch kinh (N8 - N12).

3.5.3 Kỹ thuật

- Một mỏ vịt kim loại được đặt trong âm đạo nhằm giữ mở thành âm đạo để bác sĩ có thể quan sát cổ tử cung. Thông qua máy soi cổ tử cung, các hình ảnh phóng đại sẽ được hiển thị trên màn hình để có thể quan sát.

- Trong nhiều trường hợp, người bệnh có thể được bôi cổ tử cung bằng các dung dịch acetic acid 2 – 3% và lugol 10% để có thể nhìn rõ hơn và định vị rõ hơn các khu vực có sự hiện diện của tế bào bất thường.

- Sau khi soi cổ tử cung, nếu bác sĩ phát hiện khu vực có các tế bào bất thường, một mẫu mô nhỏ có thể được thu thập để làm xét nghiệm

3.5.4 Kết quả

Bảng 5. Một số test cơ bản sàng lọc ung thư cổ tử cung.

Kết quả	Biểu hiện lâm sàng
Bình thường	<ul style="list-style-type: none"> - Dung dịch acid acetic hoặc iốt không hiển thị bất kỳ khu vực của các mô bất thường. Âm đạo và cổ tử cung nhìn bình thường. - Mẫu sinh thiết không cho thấy những tế bào bất thường
Bất thường	<ul style="list-style-type: none"> - Dung dịch acid acetic hoặc iốt cho thấy khu vực của các mô bất thường. Vết loét hoặc các ván đè khác, chẳng hạn như mụn cóc sinh dục hoặc nhiễm trùng, được tìm thấy trong hoặc xung quanh âm đạo hoặc cổ tử cung. - Mẫu sinh thiết cho thấy những tế bào bất thường, đồng nghĩa việc sự có mặt của ung thư cổ tử cung

Phát hiện tiền ung thư CTC - Chi phí hiệu quả của sàng lọc ung thư CTC

Đặc điểm	Phết mỏng tế bào CTC	HPV DNA test	VIA	VILI
Độ nhạy	47 - 62%	66-90%	67-79%	44-93%
Độ đặc hiệu	60-95%	62-96%	49-86%	75-85%
Số lần khám để sàng lọc và điều trị		Thăm khám 2 hoặc nhiều lần	Có thể sử dụng khám và điều trị 1 lần	
Giảm tỷ lệ tử vong	13,5%	22,0%	34,9%	
Chi phí cho 1 phụ nữ	25 (usd)	78 (usd)	11 (usd) (VIA +CRYO)	
Chi phí cho sự giảm 1% tử vong	1,85 (usd)	3,55 (usd)	0,31(usd)	
Chú thích	Dánh giá > 50 năm tại các nước đã và đang phát triển	Dánh giá > 10 năm tại các nước đã và đang phát triển	Dánh giá > 10 năm tại các nước đang phát triển	Dánh giá bởi IARC ở Ấn độ và 3 nước Châu phi - Cần đánh giá thêm

IV. Một số phương pháp mới đánh giá tổn thương cổ tử cung mức độ cao

4.1 Thang điểm SWEDE SCORE (SS)

Swede score ra đời năm 2005 dựa vào các đặc điểm của hệ thống điểm số soi cổ tử cung (Reid Colposcopic Index-RCI), với mong muốn cải thiện khả năng dự đoán tổn thương CTC mức độ cao.

Swede score đánh giá dựa vào 5 nhóm đặc điểm:

1. Màu sắc sau khi bôi acide acetic
2. Bờ và hình dạng tổn thương
3. Hình ảnh mạch máu
4. Kích thước vùng tổn thương trên CTC
5. Hình ảnh sau khi bôi Lugo

Bảng 4.1 Hệ thống Swede score

Các đặc điểm	Điểm số		
	0	1	2
Hình ảnh trắng sau nhuộm acid acetic	Không có hoặc trong suốt	Trắng mờ, trắng đục như sữa	Trắng rõ như tượng sáp
Bờ và hình dạng tổn thương	Không có tổn thương hay tổn thương phân tán	Sắc nét nhưng không đều, hình răng cưa hoặc bắn đòn	Sắc nét và đều, phân lớp khác nhau ở bề mặt
Hình ảnh mạch máu	Mịn, đều	Không có	Thô hoặc không điển hình
Kích thước tổn thương	< 5 mm	5 - 15 mm hay trải dài qua 2 góc phần tư	>15 mm hay trải dài qua 3 - 4 góc phần tư hoặc lấn sâu vào kênh CTC
Sau nhuộm Lugol	Nâu	Vàng nhạt hoặc vàng không đều (loang lổ)	Vàng đều, rõ rệt

CÁCH ĐÁNH GIÁ:

- SS =< 4: Không bẩm sinh thiết hay can thiệp
- SS >4: Bẩm sinh thiết dễ chẩn đoán
- SS >= 8: Điều trị ngay mà không cần sinh thiết (>90% là CIN2+)

4.2 Một số dấu hiệu hình ảnh mới trong dự đoán tổn thương cổ tử cung mức độ cao

- Dấu hiệu Inner Border

+ Là một đường ranh giới rõ rệt phân chia giữa vùng trắng dày và mỏng trong cùng một tổn thương.

+ Inner Border (+): khả năng CTC có tổn thương ở mức độ CIN2+ là 70%, không liên quan với bất kỳ type HPV nguy cơ cao nào, thường xuất hiện ở phụ nữ trẻ(<35 tuổi).

- Dấu hiệu Ridge

+ Là một chỗ mờ đục lõi tại vùng vết trắng bên trong vùng chuyển tiếp.

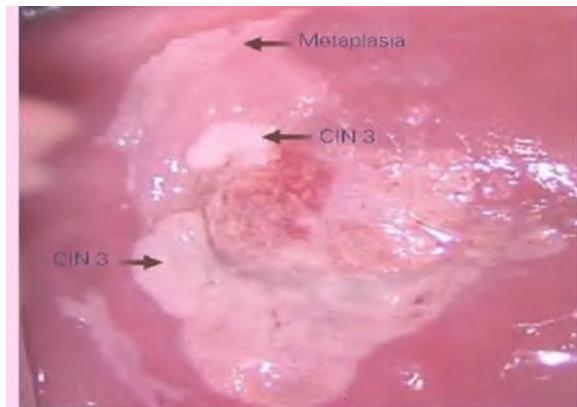
+ Ridge(+): chỉ điểm cho CIN2+ ở phụ nữ trẻ và liên quan với nhiễm HPV

16.

- Dấu hiệu Rag

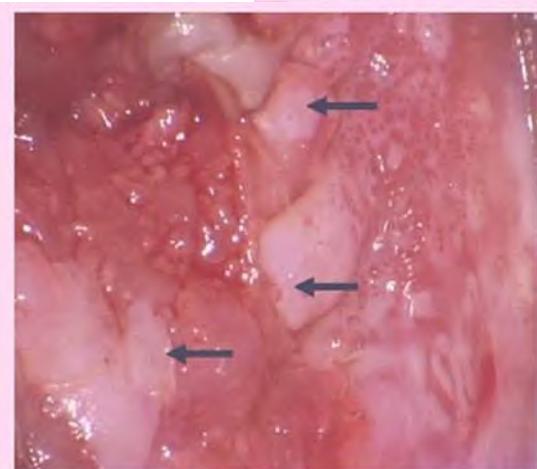
+ Là một mảnh biểu mô trắng nhỏ bị bong ra do tác động cơ học lên CTC (lúc lấy mẫu xét nghiệm, HPV, bôi dung dịch a.acetic hay lugol).

+ Rag(+): khả năng bị CIN2+ rất cao, độ đặc hiệu là 96,4%.



Hình 1. Trong vùng trắng có 2 vùng trắng dày hơn vùng xung quanh, có ranh giới rõ rệt (dấu hiệu "inner border"). Kết quả mô học vùng trắng dày là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border - a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis; 13:1-4)



Hình 2. Vị trí các mũi tên là các vùng trắng dày, nhô cao hơn bề mặt xung quanh (dấu hiệu "inner border"). Kết quả mô học là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009b). The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. J Low Genit Tract Dis; 13:13-18)

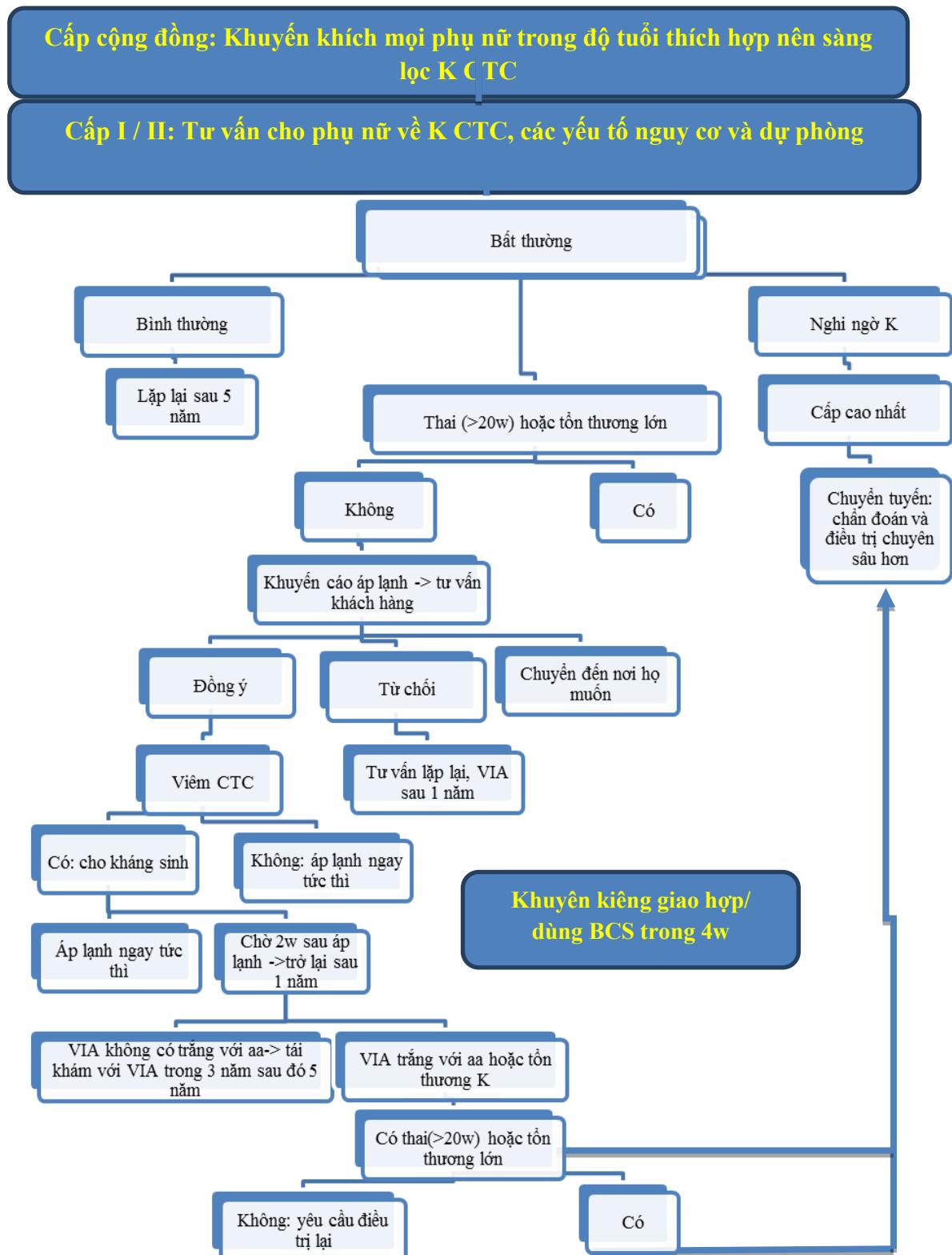


Hình 3. Mảnh biểu mô lát trắng đục (mũi tên đen) bong ra trong lúc soi CTC. Kết quả mô học là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border - a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis; 13:1-4)

Hình 4.1 Các dấu hiệu hình ảnh trong soi cổ tử cung.

V. Qui trình sàng lọc ung thư cổ tử cung (theo ACCP)



SỬ DỤNG VACCINE PHÒNG NGỪA HPV/UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

I. GIỚI THIỆU



Hình 1.1 Các loại ung thư thường gặp

Theo báo cáo của CDC năm 2016, 79 triệu người Mỹ hiện đang nhiễm HPV, và khoảng 14 triệu ca nhiễm mới mỗi năm. Vài type HPV có nguy cơ cao gây ung thư ở cổ tử cung, hậu môn, họng, và một vài ung thư sinh dục khác. CDC cũng báo cáo, tại Mỹ, mỗi năm, có khoảng 27000 trường hợp (bao gồm cả hai giới nam và nữ) được chẩn đoán ung thư liên quan đến HPV, tương đương mỗi 20 phút có một ca.

Tại Việt Nam, ước tính cứ 100.000 phụ nữ có 20 trường hợp mắc bệnh ung thư cổ tử cung và 11 trường hợp trong số đó tử vong.

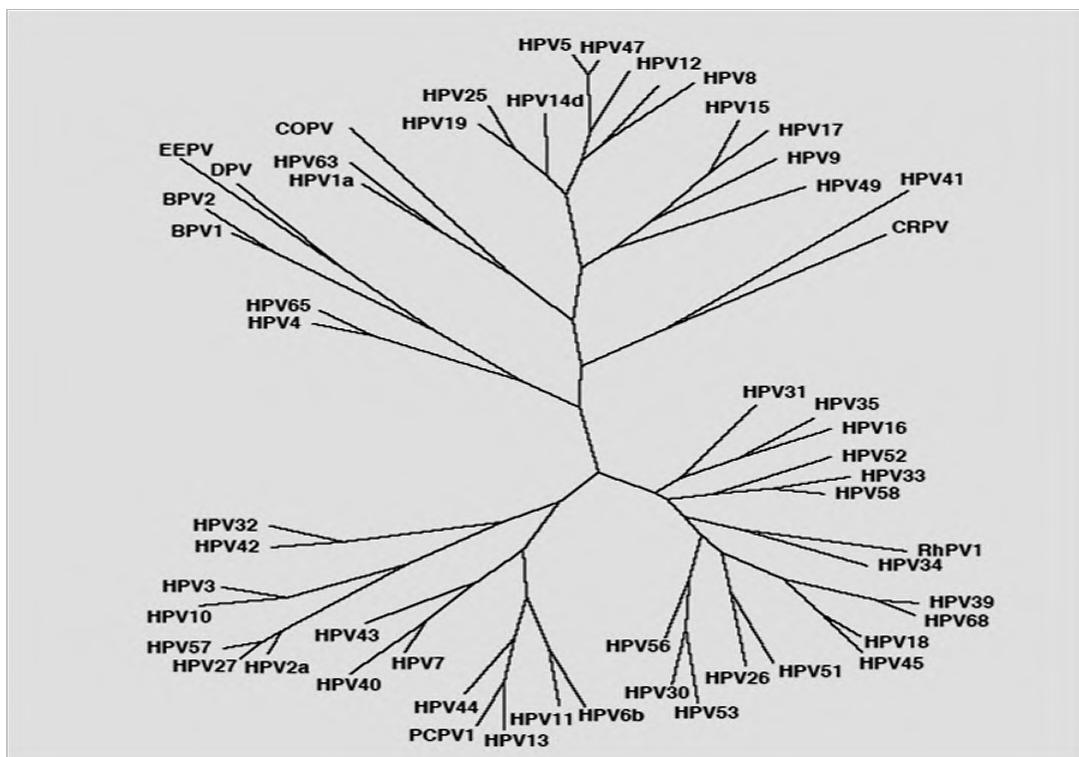
Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Phượng, thống kê hàng năm cho thấy có 6224 phụ nữ Việt Nam mắc mới căn bệnh này và 3334 phụ nữ tử vong vì ung thư cổ tử cung.

Tại Việt Nam, phần lớn ung thư cổ tử cung được phát hiện ở giai đoạn muộn, trong khi quá trình diễn tiến từ nhiễm virus đến ung thư cổ tử cung thường lâu dài, trung bình sự tiến triển từ loạn sản nhẹ, vừa, nặng đến ung thư tại chỗ (giai đoạn tổn thương có thể phục hồi) đến ung thư xâm nhập kéo dài từ 10- 20 năm.

Tuy nhiên, ung thư cổ tử cung do HPV có thể dự phòng bằng một loại vaccine an toàn và hiệu quả.

II. HPV (HUMAN PAPILLOVIRUS)

- Là loại virus DNA thuộc họ Papillomaviridae.
- Là loại virus DNA không vỏ bao, nhỏ, hình tròn, bộ gen chứa 2 sợi DNA, khoảng 7200 - 8000 cặp base, đường kính khoảng 55 nm, bao quanh bởi capsid chứa 72 đơn vị protein gọi là capsomere.
- Capsomere gồm 2 cấu trúc protein: Protein muộn L1 và Protein L2
- Bộ gen virus chia 3 vùng:
 - + Vùng gen sớm: early region, cấu tạo từ 6 đơn vị phiên mã, liên quan đến biến đổi tế bào.
 - + Vùng gen muộn: late region, mã hóa cho 2 cấu trúc protein L1, L2 tạo nên thành phần capsid.
 - + Vùng điều hòa thương nguồn hay vùng kiểm soát dài: chứa 1 đoạn không mã hóa dài khoảng 800 bp, điều hòa quá trình biểu hiện gen như sự phiên mã, sự sản xuất protein virus, mảnh lây nhiễm.



Hình 2.1 Các type HPV

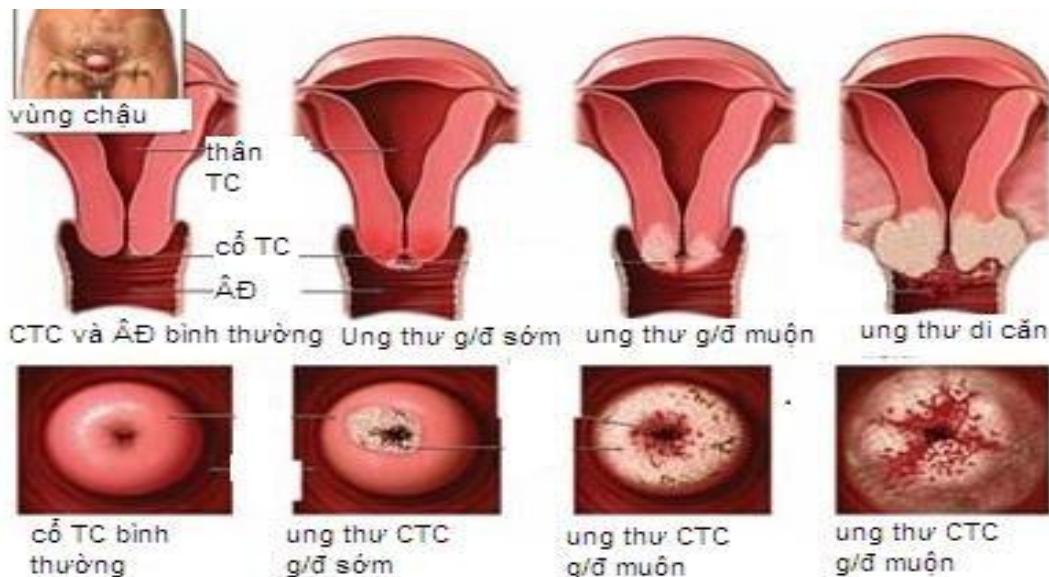
HUMAN PAPILLOMAVIRUS SINH DỤC:

- Nhiễm HPV sinh dục là nguyên nhân chính gây sự biến đổi ở biểu mô cổ tử cung và có thể diễn tiến thành ung thư cổ tử cung (Onon, 2011; Hussain & cs, 2012).

- Tính đến nay, có trên 150 genotype HPV được phát hiện, dựa vào dữ liệu từ các nghiên cứu về mối tương quan giữa HPV & ung thư cổ tử cung, người ta chia HPV thành 2 nhóm nguy cơ:

+ Nhóm nguy cơ cao: HPV 16, 18, 31, 33-35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73. Nhóm này có khả năng gây ra các tổn thương ác tính.

+ Nhóm nguy cơ thấp: HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81. Nhóm này gây ra các u nhú như mụn cóc sinh dục và đa phần là lành tính.



Hình 2.2 Hình ảnh cổ tử cung bình thường và ung thư cổ tử cung.

III. TẦM QUAN TRỌNG CỦA VIỆC TIÊM PHÒNG:

HPV lây qua nhiều con đường, nhưng chủ yếu là qua đường tình dục không an toàn, tuy việc dùng bao cao su có thể làm giảm nguy cơ mắc HPV nhưng bao cao su không thể phủ hoàn toàn cơ quan sinh dục nên những người đã quan hệ tình dục đều có nguy cơ nhiễm HPV.

Tiêm phòng HPV gồm 3 mũi tiêm trong vòng 6 tháng, khi đã tiêm chủng thì trong cơ thể sẽ xuất hiện những kháng thể, phát huy tác dụng ngăn ngừa bệnh lây nhiễm mới hoặc bệnh đã có, dẫn đến sự biến mất những biến chứng mang tính tiền ung thư cổ tử cung do đó giúp ngăn ngừa những nguy cơ có thể dẫn đến ung thư cổ tử cung.

Ở các nước phát triển, việc tiêm phòng HPV đặt ra cho cả hai giới (nam và nữ có quan hệ tình dục), ngoài ra vaccine HPV còn được khuyến cáo cho đối tượng đồng tính luyến ái.

Ở Việt Nam, hiện nay, chỉ có vaccine HPV cho đối tượng là nữ.

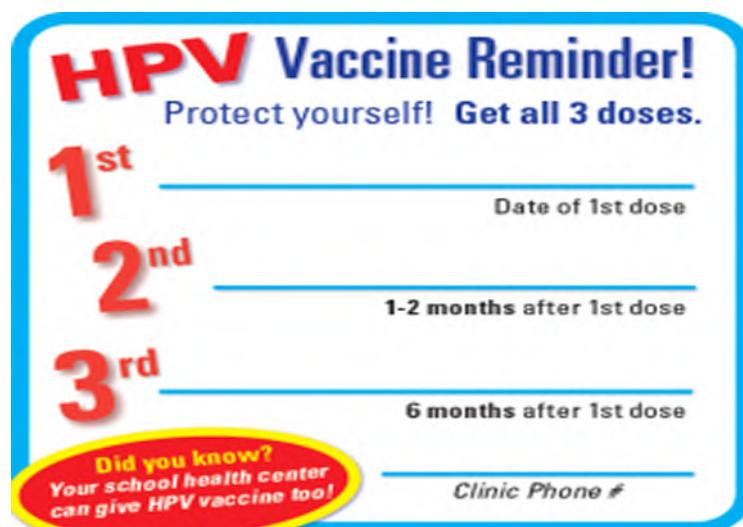
IV. LỊCH TIÊM PHÒNG :

Có hai khuyến cáo:

4.1 Theo loại vaccine

Bảng 4.1 Lịch tiêm chủng theo loại vaccine.

	Vaccine Cervarix	Vaccine Gardasil
Độ tuổi khuyến cáo	10 - 25 tuổi	9 - 26 tuổi
Phòng chống các type	Type 16, 18	Type 6, 11, 16, 18
Thời gian tiêm chủng	Tháng 0, 1, 6	Tháng 0, 2, 6



Hình 4.1 Thời gian tiêm chủng vaccine.

Chú thích:

- Ngày tiêm liều vaccine thứ nhất: tháng 0 (quy ước).
- Ngày tiêm liều vaccine thứ 2: cách liều đầu tiên 1 hoặc 2 tháng, tùy loại vaccine (xem lại bảng 1).
- Ngày tiêm liều vaccine thứ 3: cách ngày tiêm liều thứ nhất 6 tháng.

4.2 Theo đối tượng tiêm chủng

Áp dụng đối với cả hai loại vaccine (Cervarix và Gardasil)

- Tuổi <15 tại thời điểm liều đầu tiên: 0,6 tháng.

Nếu khoảng cách giữa các liều ngắn hơn 5 tháng, sau đó một liều thứ ba phải được đưa ra ít nhất 6 tháng sau liều đầu tiên.

- Tuổi ≥15 tại thời điểm liều đầu tiên: một lịch trình 3 liều (0, 1 - 2,6 tháng).

V. THỜI ĐIỂM TIÊM PHÒNG TỐT NHẤT

Vaccine HPV có tính chất phòng ngừa là chủ yếu. Vì vậy, lý tưởng nhất là tiêm chủng cho các đối tượng trước khi có quan hệ tình dục.

Các nhóm đối tượng chính trong hầu hết khuyến cáo tiêm phòng HPV là các bé gái, tuổi từ 9 đến 13, tuy nhiên độ tuổi tối ưu là 11 hoặc 12 tuổi. Những ai chưa được tiêm chủng ở độ tuổi khuyến cáo thì có thể tiêm chủng ở giai đoạn từ 13 đến 26 tuổi. Mục đích chính là tiêm chủng trẻ em trước khi chúng tiếp xúc với HPV.

CDC khuyến cáo rằng nên chủng ngừa ở độ tuổi 11 hoặc 12 vì thống kê cho thấy rằng 1/3 học sinh lớp 9 và 2/3 học sinh lớp 12 đã có quan hệ tình dục ở tuổi vị thành niên. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng khi tiêm ngừa ở độ tuổi trẻ sẽ có được phản ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn.

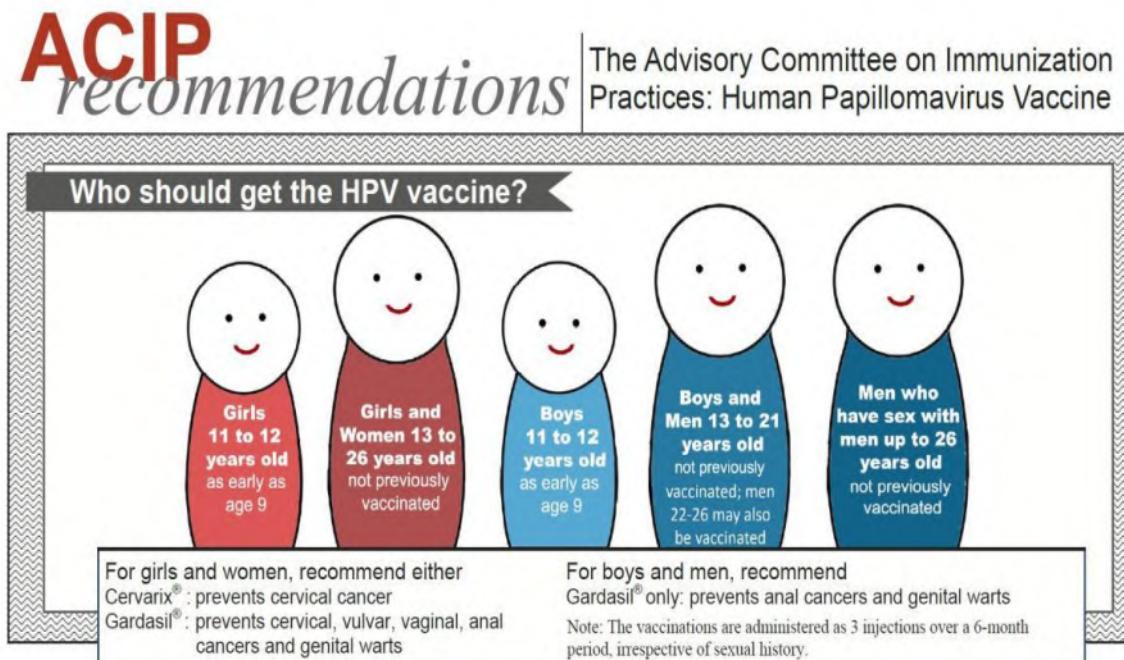
FDA chấp thuận sử dụng vaccine cho bé gái và phụ nữ từ 9 đến 26 tuổi.

Một lịch trình 3 liều cũng cần thiết cho những người bị suy giảm miễn dịch và / hoặc nhiễm HIV.

Tiêm chủng vẫn được khuyến cáo ngay cả khi bệnh nhân được xét nghiệm HPV DNA với kết quả dương tính.

ACIP khuyến cáo nên tiêm chủng thường quy cho phụ nữ từ 11 đến 26 tuổi (có thể bắt đầu lúc 9 tuổi). Đối với các phụ nữ đã quan hệ tình dục, có nguy cơ cao

nhiễm HPV nhưng ít khả năng đã bị nhiễm tất cả các type mà vaccine có khả năng bảo vệ, ACIP khuyến cáo vẫn có thể tiêm chủng cho những phụ nữ này. Tuy nhiên lợi ích miễn dịch sẽ ít hơn ở những phụ nữ đã nhiễm 1 hay nhiều type HPV có trong vaccine.



Hình 5.1 Độ tuổi tiêm vaccine theo khuyến cáo của ACIP.

Các chuyên gia cũng cho rằng có thể tiêm chủng HPV cùng lúc với các loại vaccine khác.

Đối với nhóm phụ nữ trên 26 tuổi, hiện nay vẫn còn đang tiến hành nghiên cứu và chưa có kết luận về hiệu quả của vaccine trên đối tượng này.

VI. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Người có tiền sử quá nhạy cảm với nấm men hoặc dị ứng với bất cứ thành phần nào của vaccine.
- Người đang bị cấp tính.
- Người đang mang thai hoặc dự định có thai trong vòng 6 tháng sắp tới.
- Đối với những phụ nữ mang thai sau khi đã tiêm chủng 01 mũi, được khuyến cáo ngừng tiêm chủng 02 mũi kế tiếp. Sau sinh sẽ bắt đầu lại đủ 03 liều. Nếu phụ nữ đã tiêm được 02 mũi thì tạm ngừng, mũi thứ ba sẽ được tiêm sau khi sinh.

- Một nghiên cứu theo dõi các trường hợp mang thai một thời gian ngắn sau khi tiêm chủng HPV ghi nhận vài trường hợp bất thường trên thai nhi. Tuy nhiên về phương diện thống kê thì tỷ lệ các bất thường này không cao hơn so với dân số chung và theo các chuyên gia thì các bất thường này không có liên hệ trực tiếp với thuốc chủng. Do đó, phát hiện mang thai ngay sau khi tiêm chủng không phải là một lý do bắt buộc phải chấm dứt thai kỳ. Các bà mẹ đang cho con bú vẫn có thể tiêm chủng vaccine HPV.

VII. CÁC LƯU Ý

Sau khi đã tiêm phòng vaccine HPV, chỉ nên dự định mang thai sau ít nhất 06 tháng kể từ liều vaccine thứ 3. Ngoài ra, chúng ta vẫn cần phải tầm soát ung thư cổ tử cung bởi vì vaccine không thể bảo vệ cơ thể khỏi tất cả các type HPV, vì thế tầm soát ung thư cổ tử cung, bên cạnh đó việc khám phụ khoa định 6 tháng/lần là cần thiết. Tầm soát bệnh là một điều cần thiết và rất quan trọng vì ung thư cổ tử cung là một căn bệnh có thể chữa khỏi được nếu như phát hiện ở giai đoạn sớm.

VIII. TRIỂN VỌNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG BẰNG VACXIN

Mặc dù có sự phát triển cao đối với vaccine phòng ngừa ung thư cổ tử cung do HPV đối với 2 type 16 và 18 nhưng sự dự phòng quá trình loạn sản cổ tử cung và tiến triển thành ung thư với những phụ nữ đã nhiễm các type HPV có nguy cơ cao vẫn còn là một vấn đề còn bỏ ngỏ. Một nghiên cứu nhỏ - một liệu pháp vaccine từ công ty Inovio Pharmaceutical (Pennsylvania) được đăng trên tạp chí “*Science Translational Medicine*” vào ngày 10/10/2012 đã mở ra một hy vọng mới cho việc điều trị những tổn thương tiền ung thư cổ tử cung ở những phụ nữ nhiễm HPV.

Theo như báo cáo, 18 phụ nữ tham gia nghiên cứu điều trị (trước đây đã được điều trị với chẩn đoán CIN 2 hoặc 3) được tiêm bắp 03 liều vaccine VGX-300 (thành phần chính gồm plasmid DNA của HPV type 16 và kháng nguyên E6/E7 của HPV type 18), với liều lần lượt là 0.3, 1 và 3 mg/plasmid. Giai đoạn 1 nghiên cứu ghi nhận kết quả :

- VGX-300 dung nạp tốt, an toàn.

- Vài phản ứng nhẹ tại vùng tiêm (đau toàn thân, đau và/hoặc sưng tại vùng được tiêm). Tuy nhiên, những triệu chứng này giảm và mất sau 15 phút. Chưa ghi nhận liều độc giới hạn.

- Hệ miễn dịch của cơ thể được tăng cường, cụ thể là dòng lympho T CD8, khả năng dung nạp hiệu quả granzyme B và perforin và đầy đủ khả năng tiêu diệt các tế bào của các nhóm HPV. Dữ liệu này cho thấy rằng vaccine VGX-300 có khả năng kích thích hệ miễn dịch đáp ứng với các kháng nguyên từ những type HPV có nguy cơ cao, tấn công và tiêu diệt các tế bào nhiễm HPV mạn tính, tiếp đến làm thoái biến quá trình loạn sản của tế bào cổ tử cung.

Những giai đoạn tiếp theo đang được nghiên cứu và dự kiến sẽ kéo dài đến năm 2016- 2017.

XỬ TRÍ THAI LẠC CHỖ

I. ĐẶT VÂN ĐÈ

Thai ngoài tử cung là bệnh lý phụ khoa liên quan đến sinh sản mà tần suất ngày càng tăng. Đây là một bệnh lý nguy hiểm đe dọa tính mạng bệnh nhân nếu không được chẩn đoán và xử lý kịp thời.

Thai ngoài tử cung đã được biết đến cách đây hơn một ngàn năm, nhưng trong nhiều thế kỷ trước đó nữa, nó chỉ được xem là một biến cố chết người. Trước đây hơn 30 năm, vấn đề chẩn đoán thai ngoài tử cung vẫn còn hết sức nan giải và là nguyên nhân tử vong cho mẹ phổ biến nhất.

Điều trị kinh điển thai ngoài tử cung chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ vòi trứng có khối thai. Gần đây với sự phát triển của siêu âm đầu dò âm đạo, β -hCG và Progesteron huyết thanh đã giúp cho các nhà lâm sàng chẩn đoán sớm, tạo điều kiện điều trị thai ngoài tử cung bằng phẫu thuật bảo tồn.

Một bước tiến mới trong điều trị thai ngoài tử cung hiện nay là phương pháp nội khoa, không dùng đến phẫu thuật. Methotrexate (MTX) là thuốc được đánh giá cao trong lĩnh vực này.

II. NỘI KHOA

❖ Mục đích điều trị

- Giải quyết khối thai nằm ngoài tử cung.
- Giảm tối đa tỷ lệ tử vong mẹ.
- Ngừa tái phát TNTC.
- Duy trì chức năng sinh sản của người phụ nữ (tốt nhất là chẩn đoán sớm, điều trị sớm khi chưa có vỡ).

2.1 Giới thiệu về MTX

Năm 1982, Tanaka và cộng sự đã báo cáo trường hợp thai ngoài tử cung đầu tiên điều trị thành công bằng Methotrexat (do bệnh nhân từ chối phẫu thuật). Nghiên cứu của Ling Frank W., Lipscomb H. (1997), trong 350 trường hợp thai ngoài tử cung điều trị nội khoa thì tỷ lệ thành công là 92,9%. Bên cạnh đó còn có các chế phẩm khác như RU486, Prostagladine, Chlorua Kali (tiêm vào khối thai) nhưng

Methotrexate (MTX) tiêm được nghiên cứu và chấp nhận là biện pháp tốt nhất để điều trị thai ngoài tử cung sau phẫu thuật. Năm 1993, Stovall và cộng sự báo cáo một nghiên cứu trên 120 phụ nữ được điều trị một liều duy nhất Methotrexate ($50\text{mg}/\text{m}^2$) tiêm bắp với tỷ lệ thành công rất cao 94%. Cũng trong báo cáo này Stovall cũng chỉ ra tỉ lệ có thai lại sau điều trị Methotrexate khoảng 80% - 88%, gần như tương đương với phương pháp phẫu thuật. Nhìn chung, tỷ lệ của điều trị thai ngoài tử cung bằng Methotrexate đạt kết quả cao và giảm chi phí hơn so với phẫu thuật.

Tại Việt Nam, Tạ Thị Thanh Thủy (Bệnh viện Phụ sản Hùng Vương) đã điều trị 110 trường hợp thai ngoài tử cung chưa vỡ bằng MTX trong 2 năm từ tháng 1/2000 đến tháng 3/2002 và tỷ lệ thành công là 90,9%. Nguyễn Văn Học (Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng) cũng đã tiến hành nghiên cứu trên 160 trường hợp từ 7/2007 - 10/2008 đạt tỷ lệ thành công là 86,9%, bảo tồn độ thông vòi tử cung là 75,3%. Ở bệnh viện Trung ương Huế, tỷ lệ thành công theo Phạm Văn Tự là 83,3%. Mặc dù phương pháp điều trị mới này không thể thay thế hoàn toàn phương pháp phẫu thuật nhưng nó làm đa dạng thêm các phương pháp điều trị thai ngoài tử cung, bổ sung và hỗ trợ lẫn nhau mang lại lợi ích cũng như hiệu quả cao nhất cho người bệnh MTX có thể được chỉ định toàn thân (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc đường uống) hoặc bằng cách tiêm trực tiếp vào túi thai ngoài qua đường âm đạo hoặc nội soi ổ bụng. Đường tiêm bắp thường được dùng nhất.

- Liệu pháp tiêm bắp - MTX tiêm bắp là đường dùng ưu thế trong điều trị thai ở vòi trứng.

- Tiêm tại chỗ - Tiêm MTX tại chỗ trong thai ngoài tử cung hiếm được sử dụng. Điều trị tại chỗ phụ thuộc nhiều vào người điều trị và dễ làm khi phẫu thuật nội soi.

Bảng 2.1 So sánh tác dụng của MTX sử dụng đường toàn thân và tại chỗ

Đường dùng	Số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc	Tỷ lệ điều trị thành công	Biến chứng liên quan đến thuốc
MTX đường toàn thân	201	88,55%	12,43%
MTX tại chỗ	245	80%	2,44%
Phối hợp	459	83,44%	6,97%

Theo NMS Obstetrics and Gynecology 2011, tỉ lệ thành công khi điều trị TNTC bằng MTX dao động từ 73% đến 94%. Tỉ lệ này giảm trong các trường hợp bệnh nhân lớn tuổi, các túi thai có đường kính lớn hơn 3,5 cm, đã có tim thai hoặc nồng độ β -hCG cao.

Tỉ lệ tắc vòi trứng sau điều trị MTX từ 20% đến 30% (thấp hơn so với phẫu thuật) nên được ưu tiên áp dụng cho những bệnh nhân trẻ, có nhu cầu sinh thêm con.

2.2 Cơ chế tác dụng

2.2.1 Dược lý

Tên chung quốc tế: Methotrexate (Mã ATC: L01B A01) là thuốc độc bảng A, chống ung thư (liều cao) và ức chế miễn dịch (liều thấp).

Dược lực học:

Methotrexate (MTX) là một tác nhân đối kháng acid folic – là chất quan trọng trong quá trình tổng hợp nucleic. Thuốc có tác dụng đặc hiệu trên pha S.

Dược động học:

✓ Hấp thu: Methotrexate đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh từ 0,5 – 2 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Khoảng 50% thuốc được gắn một cách thuận nghịch vào protein huyết tương.

✓ Phân bố: Methotrexate được phân phối rộng rãi vào các mô cơ thể. Thuốc được phân bố vào khoang tích tụ dịch. Methotrexate được giữ lại một thời gian dài trong một số mô. Ví dụ, hàng tuần trong thận, nhiều tháng trong gan. Ở liều bình thường, MTX được vận chuyển rất ít qua hàng rào máu – não. Nếu cần có nồng độ trong hệ thần kinh trung ương, thì nên dùng methotrexate tiêm trong vỏ não.

✓ Chuyển hóa và bài tiết: Với liều quy định, Methotrexate chuyển hóa không đáng kể, còn với liều cao một phần được chuyển hóa. Thuốc được thải trừ qua 3 giai đoạn. Methotrexate được bài tiết chủ yếu qua thận (sau một liều tĩnh mạch 90% được đào thải hằng định trong vòng 24h sau tiêm) và một lượng nhỏ qua phân có thể do đường mật. Nếu thận bị tổn thương thì sự bài tiết Methotrexate bị giảm và nồng độ trong huyết thanh và mô gia tăng nhanh chóng.

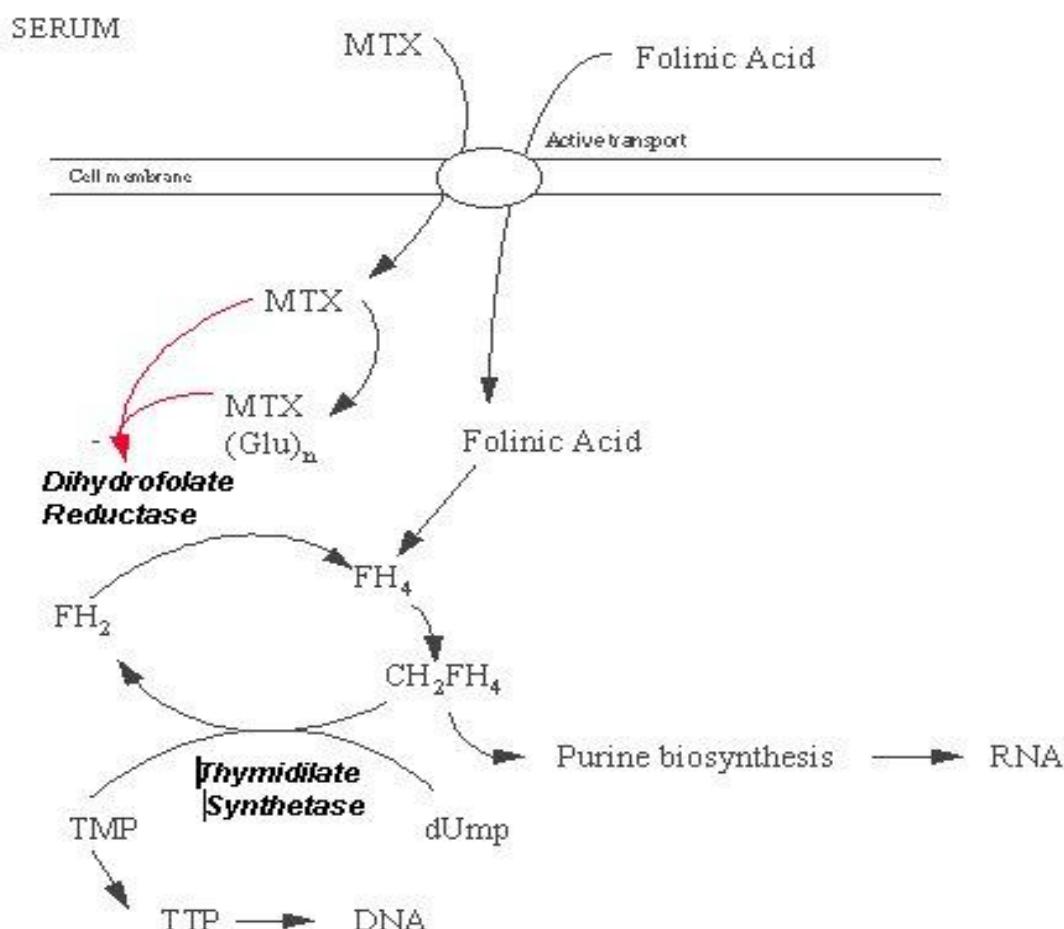
2.2.2 Tác dụng

Methotrexate ức chế cạnh tranh với enzyme dihydrofolate reductase, men này xúc tác sự biến đổi acid folic thành tetrahydrofolate. Hiện tượng này can thiệp

vào sự tổng hợp của acid thymidilic và purin. Và như vậy, sẽ ức chế tổng hợp DNA, và sự sinh sản của tế bào và ức chế ở mức độ ít hơn sự tổng hợp protein và RNA.

Methotrexate có tính đặc hiệu chu kỳ tế bào trong giai đoạn S. Mô có tốc độ tăng sinh tế bào mạnh như ung thư mô, tủy xương, tế bào biểu mô hoặc tế bào phôi là nơi nhạy cảm nhất. Vì lý do đó, Methotrexate là thuốc chống ung thư.

Liều Methotrexate (MTX) sử dụng trong điều trị thai ngoài tử cung khá thấp (50 mg/m^2 hoặc 1 mg/kg). Liều cao MTX ($>500 \text{ mg/m}^2$) được dùng để điều trị một vài bệnh ác tính. Trong một vài trường hợp, folates liều thấp (leucovorin hay folinic acid, N5-formyl-tetrahydrofolate, tác nhân citrovorum) được chỉ định để giảm tác dụng ngăn chuyển hóa MTX và do đó giúp các tế bào bình thường không bị ngộ độc.



Sơ đồ 2.1. Cơ chế tác dụng của Methotrexate.

2.3 Chỉ định và chống chỉ định

2.3.1 Chỉ định

Bảng 2.2 Chỉ định điều trị MTX

Tiêu chí đánh giá	Đơn liều	Đa liều
Huyết động học	őn định	őn định
Nồng độ βhCG (mUI/ml)	≤ 5.000	$>5.000 - 10.000$
Kích thước phôi thai (cm)	$< 3,5$	< 5
Khác	Không có phôi thai, tim thai trong khối TNTC	TNTC đoạn kẽ $< 3\text{cm}$

2.3.2 Chống chỉ định

- Huyết động học không ổn định (tiền shock, shock): mạch nhanh, HA tụt, da niêm mạc nhợt, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, Hb/Hct giảm.
- Có dấu hiệu vỡ: đau bụng dưới nhiều và tăng dần, hoặc siêu âm có lượng dịch khoảng $> 300\text{ml}$, hay có dịch ổ bụng.
- Có phôi hợp thêm thai trong tử cung.
- Đang cho con bú.
- Dị ứng vs MTX.
- Có các bệnh nội khoa: suy thận, loét dạ dày, bệnh phổi hoạt động, suy giảm miễn dịch.
- Bất thường các xét nghiệm: BC < 3.000 , TC < 100.000 , SGOT, SGPT $>100 \text{ UI/L}$, tăng creatinin, rối loạn yếu tố đông máu...
- Bệnh nhân không chấp nhận điều trị MTX.

2.4 Bilan xét nghiệm trước điều trị MTX

- CTM, nhóm máu, Rhesus, đường huyết.
- Đông máu toàn bộ
- Chức năng gan, thận
- ECG, X quang tim phổi thẳng.

2.5 Phác đồ

Thời gian		Đơn liều	Đa liều		
Tuần	Ngày		Có định	Thay đổi	
1.	1	βhCG , MTX $50\text{mg}/\text{m}^2$ bè mặt da (1mg/kg)	- N1, 3, 5, 7: MTX $50\text{mg}/\text{m}^2$ bè mặt da (1mg/kg). - N2, 4, 6, 8: Folinic acid 0,1mg/kg. - TD βhCG ngày 1, 4, 7.	MTX 50mg/m ² bè mặt da (1mg/kg) N2: Folinic acid 0,1mg/kg N3: βhCG <ul style="list-style-type: none"> Giảm <15% (N1) → liều MTX thứ 2. Giảm >15% (N1) → TD βhCG mỗi tuần đến khi còn <5mUI/ml 	
			N4: Folinic acid 0,1mg/kg, nếu dùng MTX N3		
			N5: βhCG <ul style="list-style-type: none"> Giảm <15% (N3) → liều MTX thứ 3 Giảm >15% (N3) → TD βhCG mỗi tuần đến khi còn <5mUI/ml. 		
	4			N6: Folinic acid 0,1mg/kg, nếu dùng MTX N5	
				N7: βhCG <ul style="list-style-type: none"> Giảm <15% (N4-N7) → liều MTX thứ 2 Giảm >15% (N4-N7) → TD βhCG mỗi tuần đến khi còn <5mUI/ml 	
				N8: Folinic acid 0,1mg/kg, nếu dùng MTX N7	
2.	7	βhCG :	<ul style="list-style-type: none"> Giảm <15% (N4-N7) → liều MTX thứ 2 Giảm >15% (N4-N7) → TD βhCG mỗi tuần đến khi còn <5mUI/ml 		

3.	14	<p>βhCG:</p> <ul style="list-style-type: none"> Giảm <15% (N7-N14) → liều MTX thứ 3 Giảm >15% (N7-N14) → TD βhCG mỗi tuần đến khi còn <5MUI/ml 	Nội soi ổ bụng.
4.	21-28	Sau 3 liều MTX mà β hCG giảm <15% → nội soi ổ bụng.	

Không dùng acid folinic trong quá trình điều trị phác đồ đơn liều.

Hiện nay, phác đồ điều trị thai ngoài tử cung bằng Methotrexate thường dùng là phác đồ đơn liều và phác đồ đa liều. Một phân tích tổng hợp của Barnhart K. (2003) cho thấy phác đồ đơn liều được sử dụng nhiều hơn có tỷ lệ thành công là 88%. Lipscomb G.H (2005) nghiên cứu trên 643 trường hợp, tỷ lệ thành công cho phác đồ đơn liều là 90% .

2.6 Tiên lượng đáp ứng điều trị nội khoa

Bảng điểm Fernandez (2011)

Tiêu chuẩn	1	2	3
Tuổi thai theo KCC (ngày)	>49	42-49	<42
β hCG (mUI/ml)	<1000	1000-5000	>5000
Progesterol (ng/ml)	<5	5-10	>10
Đau bụng	Không có	Đau khi khám	Đau liên tục
Kích thước khói thai (cm)	<1	1-3	>3
Dịch ổ bụng (ml)	0	1-100	>100

Điều trị nội khoa được ưu tiên khi tổng điểm < 13 điểm.

Khuyến khích điều trị phẫu thuật khi tổng điểm \geq 13 điểm.

Bảng điểm Elito (1999)

Tiêu chuẩn	1	2	3
β hCG (mUI/ml)	>5000	1500-5000	<1500
Hình ảnh SA	Thai sống	Túi thai bờ dày/VT	Phù nề VT
Kích thước khối thai (cm)	>3,0-3,5	2,6-3	<2,5
SA doppler	Nguy cơ cao	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ thấp

Điểm >5: 97% khi điều trị MTX đơn liều.

2.7 Theo dõi trong điều trị

2.7.1 Đau

Ngày 2 - 3, sau tiêm thuốc bệnh nhân thấy đau tăng lên do hiện tượng sảy thai qua loa, hoặc sự căng giãn của vòi trứng bởi tình trạng tụ máu trong vòi trứng, và đau sẽ giảm dần vào các ngày sau, có thể được kiểm soát bằng thuốc giảm đau như acetaminophen. Không nên sử dụng NSAIDS do các tương tác rõ ràng với MTX xảy ra ở một số bệnh nhân dùng cả 2 loại thuốc.

Nếu đau càng ngày càng nhiều lên: làm siêu âm, công thức máu và khám lâm sàng để đánh giá lại huyết động học xem có xuất huyết nội không.

- Sự tăng kích thước khối thai không được xem là thất bại của điều trị nội khoa. Đôi khi siêu âm có thể thấy khối cạnh tử cung to lên nhưng giá trị β -hCG âm tính thì vẫn được đánh giá là điều trị nội khoa thành công (Brown và cộng sự, 1991).

- 75% bệnh nhân sẽ đau bụng tăng lên ở mức độ vừa phải, từ 1-2 ngày sau khi bắt đầu điều trị 2-3 ngày.

2.7.2 β hCG

Tăng β hCG N4 so với N0 trong điều trị MTX thường gặp, không được xem là thất bại điều trị.

Thời gian trung bình để β hCG <15mUI/ml là 34-35 ngày, dài nhất là 109 ngày.

2.7.3 Khối máu tụ

56% khối TNTC có tăng kích thước sau điều trị MTX

Siêu âm có thể có khối cạnh tử cung ngay khi $\beta\text{hCG} < 5\text{mUI/ml}$ và mất đi sau 3-6 tháng.

2.8. Giá trị của MTX

2.8.1 So sánh hiệu quả điều trị TNTC bằng MTX và phẫu thuật

Mặc dù các tác dụng phụ khi điều trị MTX tăng hơn so với phẫu thuật, phụ thuộc vào phác đồ MTX (đa liều cố định so với đơn liều cố định/ liều thay đổi), thì điều trị nội khoa có thể làm bệnh nhân phục hồi tốt hơn. Điều trị nội khoa tốn ít hơn phẫu thuật khoảng 3000\$ đối với mỗi ca được giải quyết (Stovall, 1995).

Liệu pháp MTX tiêm bắp (đơn liều hoặc đa liều) và mở vòi trứng có tỉ lệ điều trị thành công tương tự nhau, trong khoảng từ 82 - 95% với MTX so với 80 - 92% ở mở vòi trứng. Tiêm MTX qua ngả âm đạo ít hiệu quả hơn mở vòi trứng có ý nghĩa thống kê.

Các tác dụng không mong muốn và biến chứng thường gặp hơn ở những phụ nữ điều trị bằng MTX toàn thân so với phẫu thuật. Chức năng sinh lý và tâm thần sau điều trị được cải thiện hơn ở những bệnh nhân điều trị đơn liều MTX so với mở vòi trứng qua nội soi.

Sự toàn vẹn của vòi trứng sau điều trị và tỉ lệ thai trong tử cung sau đó là tương tự nhau. Nguy cơ thai ngoài tử cung tái diễn không khác biệt nhau giữa các phương pháp điều trị.

Tỉ lệ mới mắc của thai ngoài tử cung tái diễn là khoảng 15% và lên đến 30% ở thai ngoài tử cung hai lần. Nguy cơ thai ngoài tử cung tái diễn dường như ngang nhau ở cả liệu pháp điều trị nội khoa và ngoại khoa.

2.8.2 Biến chứng khi điều trị bằng MTX

Các phản ứng không mong muốn của MTX thường nhẹ và tự giới hạn. Thường gặp nhất là viêm miệng và viêm kết mạc. Các tác dụng phụ hiếm gặp bao gồm viêm dạ dày, viêm ruột, viêm da, viêm phổi, rụng tóc, tăng men gan và suy tủy xương.

Khoảng 30% bệnh nhân với phác đồ đơn liều sẽ có các tác dụng phụ, tỉ lệ này thấp hơn so với phác đồ đa liều (40%).

Đau sau điều trị:

- Đau bụng nhẹ trong thời gian ngắn (1 đến 2 ngày sau khi điều trị cũng thường gặp).

- Đôi lúc bệnh nhân có thể đau dữ dội, nhưng các phụ nữ bị đau nhiều có huyết động ổn định thường không cần can thiệp phẫu thuật. Một bệnh nhân bị đau dữ dội nên được đánh giá thêm với siêu âm qua ngả âm đạo. Các phát hiện gợi ý máu trong ổ phúc mạc làm tăng khả năng vỡ vòi trứng.

Trong một nghiên cứu, có 3 tiêu chuẩn gợi ý máu trong ổ phúc mạc ≥ 300 mL ở những phụ nữ có thai ngoài tử cung: đau khung chậu từ vừa đến nặng, lượng dịch ở đáy tử cung hoặc quanh buồng trứng, nồng độ hemoglobin huyết thanh < 10 g/dL. Một phụ nữ không có tiêu chuẩn nào ở trên có 5.3% khả năng lượng máu phúc mạc ≥ 300 ml. Khi bệnh nhân có hai hoặc nhiều tiêu chuẩn hơn, khả năng máu phúc mạc ≥ 300 mL đạt đến 92.6%.

Những phụ nữ bị đau bụng dữ dội nên được theo dõi sát về thay đổi huyết động vì có thể đi kèm vỡ vòi trứng. Mức β - hCG giảm không ngăn ngừa khả năng vỡ vòi trứng. Nếu nghi ngờ vỡ vòi trứng, bệnh nhân cần được phẫu thuật ngay lập tức.

2.8.3 Khả năng sinh sản sau khi điều trị

Khoảng cách thụ thai

Chưa có nghiên cứu nào chỉ ra thời điểm sớm nhất và tốt nhất để thụ thai sau khi điều trị thai ngoài tử cung với MTX. Một nghiên cứu cho thấy rằng các bệnh nhân thai ngoài tử cung khi điều trị với MTX sẽ có kinh nguyệt trở lại đúng lúc và có tỉ lệ thụ thai cao hơn so với những người điều trị ngoại khoa bảo tồn. Tuy nhiên, một nghiên cứu hồi cứu về kích thích buồng trứng có kiểm soát sau khi điều trị thai ngoài tử cung bằng MTX cho thấy số lượng trứng giảm trong vòng 180 ngày sau khi dùng MTX so với những ngày tiếp sau đó .

Y văn về độc chất học khuyến cáo khoảng thời gian thải trừ là 4 đến 6 tháng. Một nghiên cứu hồi cứu ở những phụ nữ có thai sau khi điều trị bằng MTX cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ dị tật thai nhi và kết cục không mong muốn ở những bệnh nhân có thai trong vòng dưới 6 tháng (trung bình 3.6 ± 1.7 tháng) so với trong vòng 6 tháng hoặc hơn (trung bình 23.6 ± 14.7 tháng). Vì vậy, do điều trị bằng MTX không có tác dụng độc rõ ràng nào trên con của bệnh nhân sau này nên việc bệnh

nhân có thai sau điều trị là đảm bảo. Những phụ nữ trong nhóm này nên dùng folate mỗi ngày sau chấm dứt điều trị nếu muốn mang thai trở lại, theo khuyến cáo chăm sóc sức khỏe tiền thai thường quy.

Tác dụng trên khả năng sinh sản

Không có bằng chứng nào về tác dụng bất lợi của việc điều trị thai ngoài tử cung bằng MTX trên những thai kì sau. Thêm vào đó, điều trị bằng MTX đường như không ảnh hưởng đến bảo tồn buồng trứng. Bệnh nhân có thể có thai lại sau khi mức β hCG hạ xuống dưới ngưỡng phát hiện.

Mức ban đầu của β hCG > 5000 mIU/mL có thể đi kèm với tăng nguy cơ tắc nghẽn vòi trứng, bất kể phương pháp điều trị là gì.

2.9 Các thuốc điều trị tại chỗ trong TNTC

2.9.1 Mifepristone (RU 486)

Điều trị thai ngoài tử cung bằng cách kết hợp mifepristone với MTX đã được nghiên cứu. Một hệ thống các nghiên cứu ngẫu nhiên của MTX tiêm bắp liều đơn độc ($50\text{mg}/\text{m}^2$) kết hợp với mifepristone đường uống (600 mg) so với MTX đơn độc cho thấy rằng liệu pháp kết hợp có thể tăng hiệu quả điều trị. Không có sự khác biệt nào trong bảo tồn vòi trứng và phẫu thuật mở vòi trứng. Không dữ liệu nào cho biết về khả năng sinh sản sau của bệnh nhân sau đó.

Thêm vào đó, theo FDA: Mifepristone không làm tăng tỉ lệ thành công trong điều trị thai lạc chỗ và ở Mỹ không khuyến cáo sử dụng phối hợp loại thuốc này với Methotrexate vì làm tăng các tác dụng phụ như chảy máu âm đạo và các triệu chứng da, tiêu hóa.

2.9.2 Prostaglandin PGF 2 α

Theo Limblom và cộng sự (1987) khi tiêm Prostaglandin (PGF2 α) vào vòi tử cung sẽ gây co cơ trơn và làm co thắt các mạch máu tại chỗ, gây sẩy túi thai. Phương pháp này thành công trong 92% các trường hợp áp dụng.

2.9.3 Potassium chloride và dung dịch glucose ưu trương

Tiêm 0,5 ml Potassium chloride 20% hoặc 1-3ml dung dịch glucose ưu trương trực tiếp vào túi thai dưới sự hướng dẫn của siêu âm, Potassium chloride sẽ tác động đến tim thai và gây sẩy khối thai.

Tuy nhiên các thuốc này gây sẩy thai không hoàn toàn và gây nhiều biến chứng nên hiện nay hạn chế sử dụng, MTX là lựa chọn đầu tay trong điều trị nội khoa TNTC.

III. NGOẠI KHOA

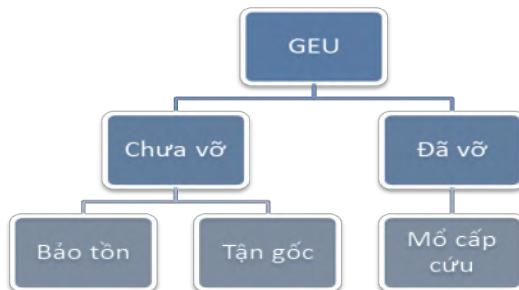
3.1 Lựa chọn phương pháp phẫu thuật

Ngày nay cùng với sự phát triển của y học hiện đại, phẫu thuật nội soi trong điều trị thai ngoài tử cung thể chua và có biến chứng đóng vai trò vô cùng quan trọng. Sau đây là một số lợi ích của phẫu thuật nội soi so với phẫu thuật mở bụng kinh điển.

- Bệnh nhân sẽ trải qua thời gian phẫu thuật ngắn hơn.
- Mất lượng máu ít hơn.
- Thời gian lưu lại ở bệnh viện ngắn hơn (khoảng 48h sau phẫu thuật là có thể xuất viện được).
- Thời gian khỏi bệnh nhanh hơn.
- Chi phí thấp hơn.
- Có tính thẩm mỹ cao (sẹo khoảng 0.5 - 1cm).

Hiện nay trên thế giới cũng như ở Việt Nam phẫu thuật nội soi là ưu tiên lựa chọn hàng đầu trong hầu hết các trường hợp, trong một số ca bệnh có tính chất cấp cứu như thai ngoài tử cung vỡ có ảnh hưởng huyết động nguy cơ choáng và một số ca tiên lượng khó cầm máu như thai làm tổ ở đoạn sừng xuất huyết nặng, thai làm tổ trong ổ bụng hay ở cổ tử cung yêu cầu phải cắt tử cung thì lựa chọn phẫu thuật mở bụng kinh điển được chỉ định.

3.2 Phẫu thuật trong thai ngoài tử cung



Sơ đồ 3.1 Tiếp cận phương pháp phẫu thuật thai ngoài tử cung

3.2.1 TNTC chưa vỡ

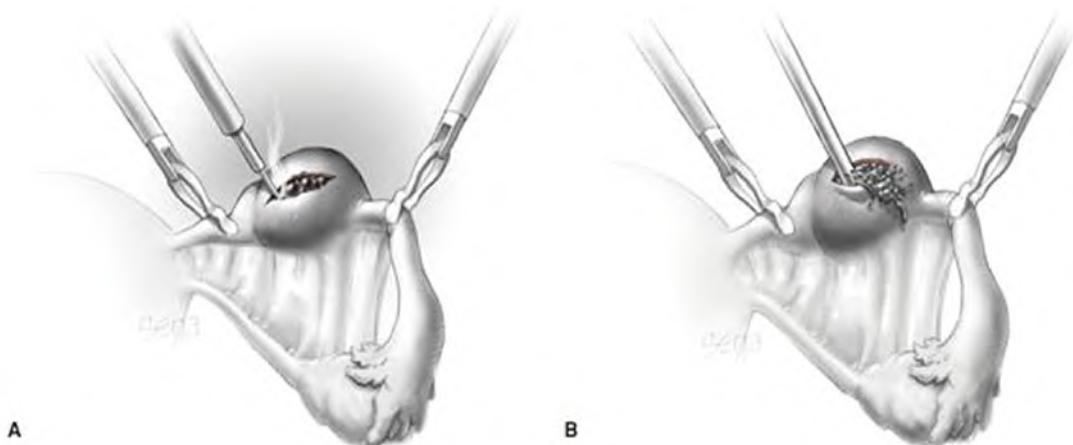
3.2.1.1 Phẫu thuật bảo tồn

Chỉ định:

- Kích thước khối thai <3.5cm.
- Nồng độ βHCG <5000 mUI/ml.
- Dị ứng methotrexat hoặc không chấp nhận điều trị methotrexate.
- Có các bệnh nội khoa kết hợp như suy thận, suy giảm miễn dịch...
- Điều trị nội khoa thất bại.
- Sản phụ mong muốn có con.
- Tình trạng vòi tử cung bên còn lại bất thường.

➤ Phương pháp: Mở thông vòi tử cung (Salpingostomy)

Rạch bờ tự do của vòi trứng, lấy bọc thai, tiến hành cầm máu và khâu lại theo chiều ngang.



Hình 3.1 Mở thông vòi tử cung lấy khối thai ra trong TNTC.

- Phương pháp: Cắt vòi tử cung không hoàn toàn (Partial Salpingectomy).
- Nếu vòi trứng đủ dài (khoảng ≥ 24 cm) và khỏe mạnh thì tiến hành cắt đoạn vòi chứa khối thai và nối 2 đầu vòi theo phương pháp tận - tận bằng một lớp chỉ tiêu mũi rời.

Đánh giá sau phẫu thuật bảo tồn:

- Sau phẫu thuật cần theo dõi: nồng độ β HCG và chụp tử cung- vòi trứng kiểm tra lưu thông.

+ Theo dõi β HCG: Cân theo dõi β HCG cho đến khi nồng độ đạt 0 hoặc <5 mUI/ml.

- Nếu giảm $<15\%$ sau 48 giờ so với β HCG trước mổ.

- Giảm nhưng theo đường bình nguyên

- Tăng trở lại từ ngày thứ 7.

→ Điều trị theo phác đồ methotrexate.

+ Chụp tử cung vòi trứng kiểm tra lưu thông:

Kỹ thuật chụp tử cung - ống dẫn trứng được thực hiện sau 3 tháng phẫu thuật nội soi bảo tồn vào thời điểm chụp ngày thứ 8 - 10 chu kỳ kinh, tính từ ngày có kinh đầu tiên. Sự thông thường của ống dẫn trứng thể hiện sự ngầm thuốc cảm quang đều ở ống dẫn trứng đã phẫu thuật.

3.2.1.2 Phẫu thuật tận gốc

Áp dụng cho tất cả các thể: ở vòi trứng, buồng trứng, đoạn sừng, và ở cổ tử cung.

Chỉ định:

- Thai ngoài tử cung vỡ.

- Thai ở vòi có kích thước lớn (>3.5 cm)

- Nồng độ β HCG >10000 mUI/ml.

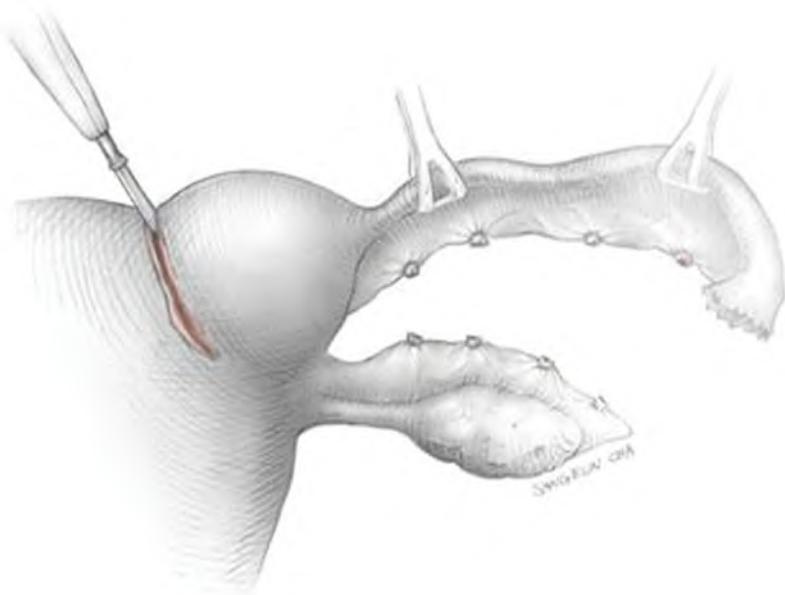
- Thai ngoài tử cung lặp lại ở vòi trứng đã có tiền sử thai ngoài tử cung trước đó.

- Vòi trứng bị tổn thương trầm trọng.

- Thai phụ không mong muốn có thêm con.

➤ Phương pháp: Nội soi cắt vòi tử cung hoàn toàn (Total Salpingectomy)

Cắt toàn bộ bọc thai và đoạn vòi trứng sát góc tử cung, giữ lại buồng trứng. Khâu kín móm cắt còn lại, lau sạch ổ bụng, đóng bụng 2 lớp không cần dẫn lưu.



Hình 3.2 Cắt vòi tử cung hoàn toàn

3.2.2 Các thể còn lại

Ở buồng trứng: Giải phóng mạc treo, cắt bỏ buồng trứng.

Ở đoạn sừng: Đây là thể thai ngoài tử cung nguy hiểm vì gây biến chứng chảy máu trầm trọng và có thể tử vong. Cần cân nhắc tối đa phương pháp phẫu thuật thích hợp.

- Nội soi được áp dụng trong các trường hợp: túi thai nhỏ, chưa có biến chứng.

- Phẫu thuật mở bụng: thường được chỉ định hơn trong các trường hợp thai làm tổ đoạn sừng có biến chứng xuất huyết và tiên lượng khó cầm máu.

Phương pháp: Cắt đoạn sừng chứa túi thai, cắt tử cung.

Ở cổ tử cung: thường phẫu thuật mở bụng cắt tử cung.

được bóc Đôi với thể thai làm tổ trong ổ bụng:

- Thai <32 tuần: phẫu thuật ngay để lấy thai dù thai còn sống vì nếu chờ đợi sẽ rất nguy hiểm cho mẹ mà khó có thể tiên lượng diễn biến của bệnh.

- Thai > 32 tuần: có thể chờ đợi thai đủ tháng mở lấy thai. Khi mở, cẩn thận và buộc cuống rốn sát bánh rau. Tuyệt đối không được bóc bánh rau, trừ khi có thể cầm

máu thật thật chắc mới. Đóng bụng lại kháng sinh liều cao. Dùng methotrexate điều trị cho phần nhau chưa được bóc.

3.2.3 TNTC đã vỡ

Nếu thai ngoài tử cung vỡ tràn ngập ổ bụng ảnh hưởng đến huyết động bệnh nhân trầm trọng, nguy cơ shock (mạch nhanh, huyết áp tụt) thì đây là một cấp cứu sản khoa.

- Nếu ở tuyến xã: hồi sức chống choáng ngay và phải di chuyển bệnh đi bằng phương tiện nhanh nhất có khả năng phẫu thuật gần nhất.

- Tuyến huyền trở lên:

Nguyên tắc: Hồi sức và phẫu thuật mở bụng.

Bước 1: Giải quyết tình trạng rối loạn huyết động

- Lập 4 đường truyền tĩnh mạch.
- Làm các xét nghiệm công thức máu, nhóm máu, phản ứng chéo, các xét nghiệm rối loạn đông máu cầm máu để chuẩn bị cho phẫu thuật và truyền máu.

Bước 2: Phẫu thuật mở bụng

Nguyên tắc: Nhanh cả trong và ngoài

- Nhanh chóng mở bụng vào ổ phúc mạc
- Phẫu thuật cắt vòi trứng sát gốc tử cung cầm máu
- Truyền máu

Nếu thai ngoài tử cung đã vỡ nhưng tổn thương nhỏ, mất máu ít, chưa ảnh hưởng nhiều đến huyết động:

- + Ở tuyến xã: Chuyển lên bệnh viện gần nhất có khả năng phẫu thuật.
- + Ở tuyến huyền trở lên: Có thể phẫu thuật bằng phương pháp nội soi.

IV. TỔNG KẾT

Như đã trình bày ở trên, có nhiều phương pháp để điều trị TNTC nhưng ta cần xem xét các tiêu chí như triệu chứng ở sản phụ, tính chất khôi thai trên siêu âm, tuổi cũng như mong muốn có thai của sản phụ, bệnh lý mẹ và nhiều vấn đề liên quan

nữa để chon ra phương pháp phù hợp nhất, mang lại lợi ích cao nhất và đảm bảo vấn đề mang thai trở lại sau này không gặp nhiều bất lợi cho sản phụ.

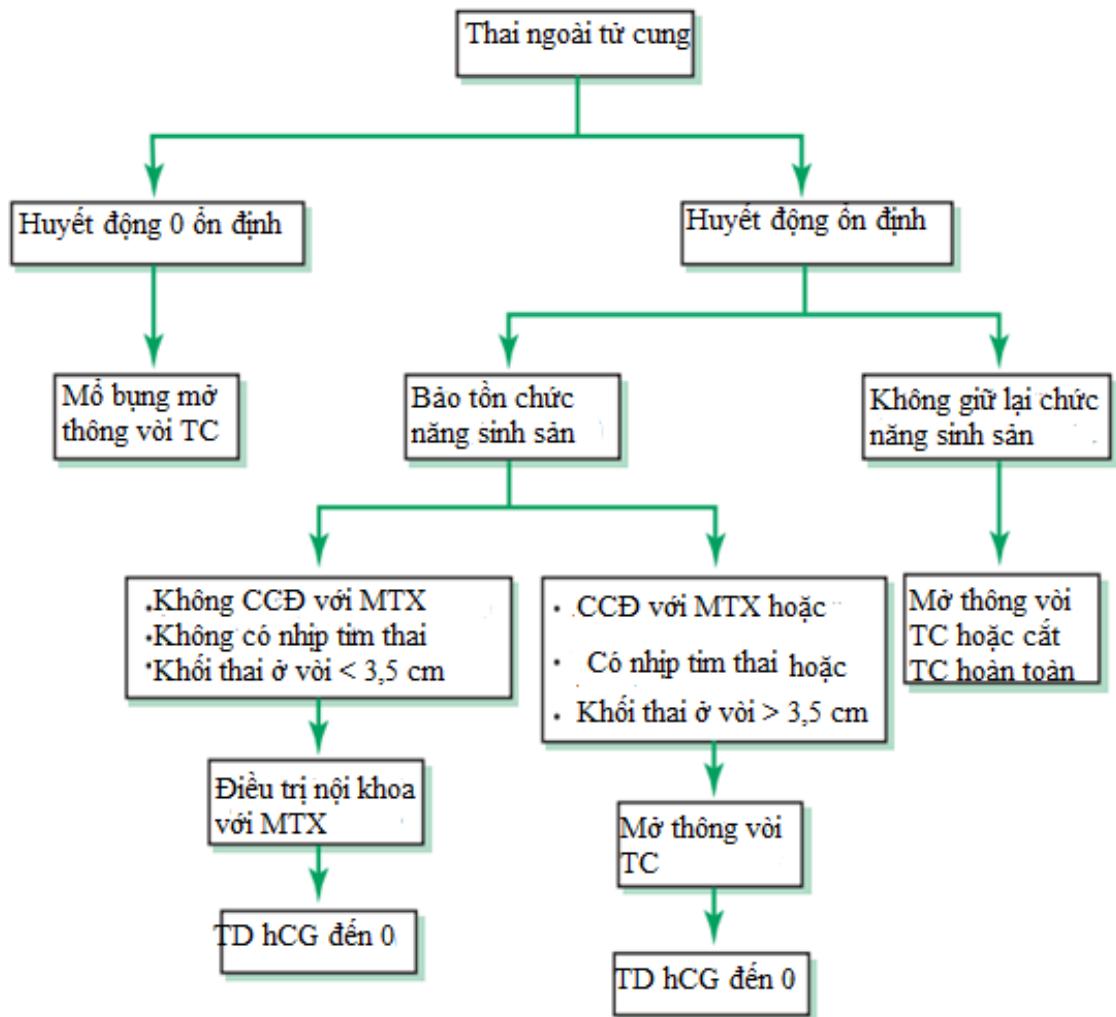


FIGURE 30–1 Treatment algorithm for ectopic pregnancy. hCG, human chorionic gonadotropin.

Sơ đồ 3.2 Tổng quát về điều trị thai ngoài tử cung

HỘI CHỨNG BUỒNG TRÚNG ĐA NANG

I. ĐỊNH NGHĨA

Hội chứng buồng trứng đa nang hay còn được gọi là hội chứng Stein-Leventhal, do Irvine F.Stein và Michael Leventhal mô tả đầu tiên năm 1935. Đây là hội chứng gây ra do tình trạng rối loạn nội tiết và là một trong những nguyên nhân thường gặp gây vô sinh do không rụng trứng hay rối loạn phóng noãn.

Đó là rối loạn liên quan đến rối loạn phóng noãn, cường androgen và kháng insulin, gây nên rất nhiều triệu chứng: chu kỳ kinh không đều, vô kinh, rậm lông, mụn, thừa cân, rụng tóc, buồng trứng rất nhiều nang khi siêu âm...

Tại một thời điểm, phụ nữ mắc PCOS có nhiều nang noãn tại buồng trứng, mặc dù không gây hại nhưng nó dẫn đến tình trạng rối loạn kinh nguyệt, khó mang thai cũng như các bệnh tim mạch, đái tháo đường. Chẩn đoán và điều trị sớm góp phần kiểm soát các triệu chứng và ngăn ngừa ảnh hưởng sau này.

II. DỊCH TỄ

Ở Mỹ, hội chứng buồng trứng đa nang là một trong những rối loạn nội tiết phổ biến ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, tỷ lệ khoảng 4 - 12%. Một vài nghiên cứu ở Châu Âu tỷ lệ của PCOS được báo cáo khoảng 6,5 - 8%.

Có sự khác biệt lớn giữa các chủng tộc về triệu chứng rậm lông được quan sát. Ở người phụ nữ châu Á tỷ lệ rậm lông ít hơn so với người phụ nữ vùng khác có cùng nồng độ androgen. Ví dụ nghiên cứu ở phụ nữ Trung Quốc là 10,5%.

Theo Adam và các cộng sự (1986) quan sát thấy hình ảnh của buồng trứng đa nang ở 87% phụ nữ bị thưa kinh.

Phụ nữ vô sinh có 30 - 40% trường hợp có hình ảnh của buồng trứng đa nang trên siêu âm.

Buồng trứng đa nang là một triệu chứng trong các triệu chứng của PCOS. Ở phụ nữ PCOS, có 20% phụ nữ không có triệu chứng buồng trứng đa nang. Và ở phụ nữ có buồng trứng đa nang, thì có 20% không phải là PCOS.

Tuy nhiên cũng có 22% trường hợp phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang nhưng vẫn khỏe mạnh không vô sinh.

III. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Cho đến nay, cơ chế sinh bệnh của PCOS chưa được biết rõ. Nhiều nghiên cứu cho rằng PCOS là hậu quả cuối cùng của một vòng xoáy bệnh lý gồm nhiều rối loạn nội tiết khác nhau, và PCOS có thể có nhiều yếu tố khởi phát khác nhau. Có 3 yếu tố liên quan đến rối loạn chủ yếu của PCOS:

3.1 Cường Androgen

Cường Androgen là tính chất đặc trưng nhất của PCOS, và có thể cho rằng đây là đặc điểm quyết định của hội chứng này. Sơ lược về androgen: Androgen gồm có testosterone, dihydro-testosterone, androstenedione, androstanediol, và DHEA. Trong đó, chỉ có testosterone, và dihydro-testosterone có hoạt tính androgen đáng kể. Ở phụ nữ có PCOS, người ta nhận thấy tình trạng cường androgen, tình trạng này được giải thích như sau:

- Do tăng LH chiếm ưu thế nên LH kích thích tế bào vỏ ở nang noãn gây tăng tiết androgen
- Sự đế kháng insulin, tác động vào gan làm giảm các protein gắn androgen (SHBG, IGFBP-1), điều này dẫn đến nồng độ androgen tự do trong máu cao.
- Cường Androgen bị làm trầm trọng hơn bởi sự tăng insulin và sự dừng phát triển nang noãn, và bản thân nó cũng gây nguy cơ ngừng phát triển nang noãn
- Các đặc tính buồng trứng tương tự cũng được ghi nhận ở người phụ nữ có một tình trạng cường androgen do nguyên nhân khác như tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.

3.2. Bất thường thần kinh nội tiết

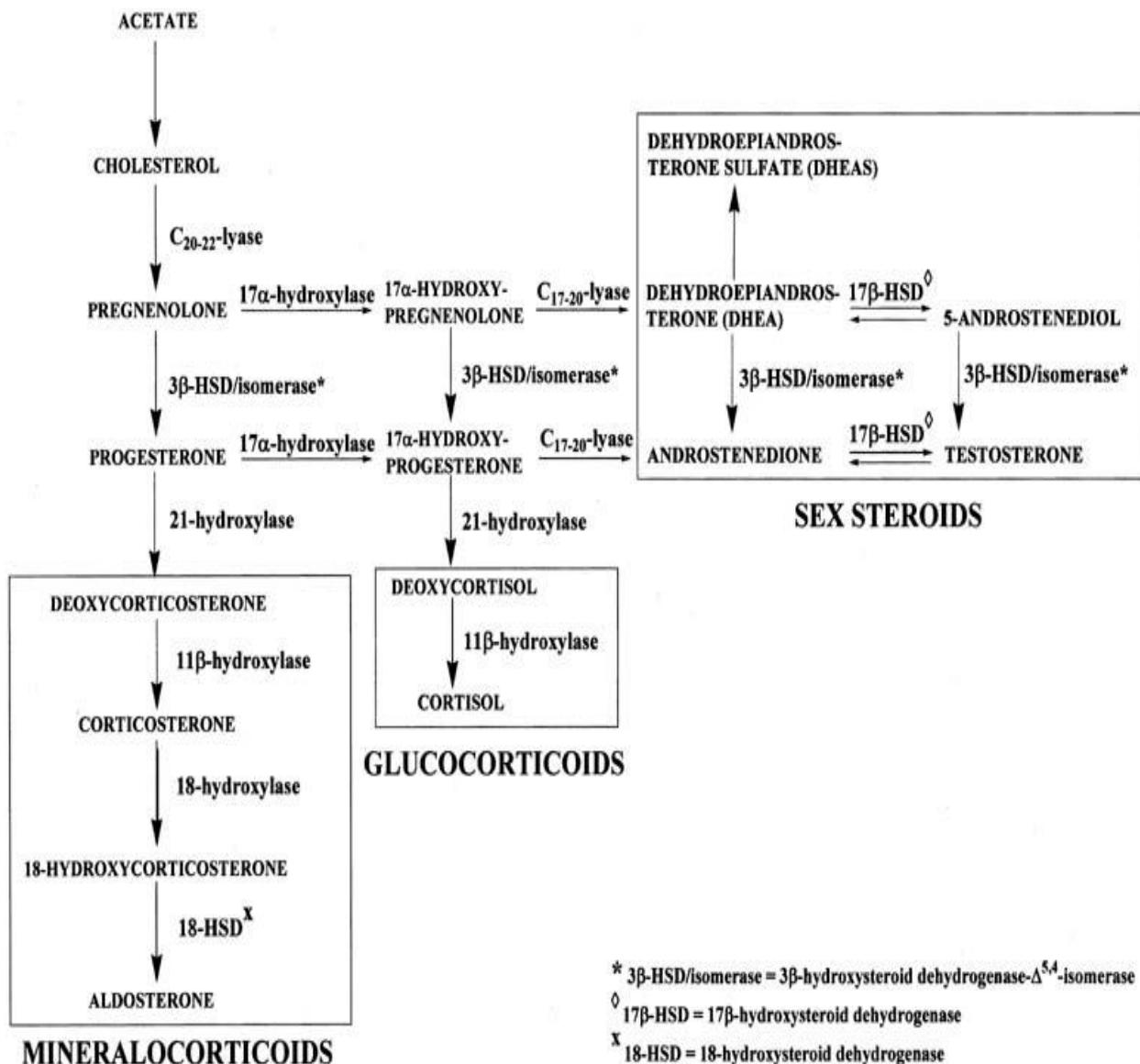
- Người phụ nữ với PCOS có sự tăng tần số xung GnRH, xung ngắn hơn sẽ ưu tiên đẩy mạnh sự sản xuất hormone LH và đưa đến sự giảm hormone FSH.
- Bệnh nhân đa nang buồng trứng thường biểu hiện sự tăng tỷ lệ LH/FSH, điều này góp phần làm dư thừa androgen liên quan đến estrogen của buồng trứng.
- Không rõ là bệnh nhân buồng trứng đa nang có một cơ chế xung nhanh GnRH làm khởi phát sự tăng tiết androgen của buồng trứng, hay là chu kỳ ngắn không rụng trứng tự nó làm tăng xung nhanh GnRH thông qua sự giảm progesterone trong tuần hoàn.

- Bình thường, progesterone được giải phóng từ thể vàng sau sự rụng trứng.

- Progesterone có nhiệm vụ làm chậm xung GnRH.

- Trong buồng trứng đa nang, sự giảm các sự kiện rụng trứng có thể làm giảm progesterone tuần hoàn.

- Sự phơi nhiễm với androgen trong tử cung hoặc trước tuổi dậy thì có thể làm giảm hiệu quả úc chế của estrogen và progesterone lên vùng hạ đồi.



Hình 3.1 Cơ chế tổng hợp androgen.

3.3 Đề kháng insulin và đái tháo đường type 2

Khoảng 50 - 70% bệnh nhân buồng trứng đa nang có biểu hiện rối loạn chuyển hóa, bao gồm giảm dung nạp glucose và tăng insulin.

Đây không chỉ là một hệ quả của việc tăng bệnh béo phì nội tạng, mà đúng hơn, béo phì và bất thường nội tiết tố được cho là đóng góp thêm vào sự đề kháng insulin.

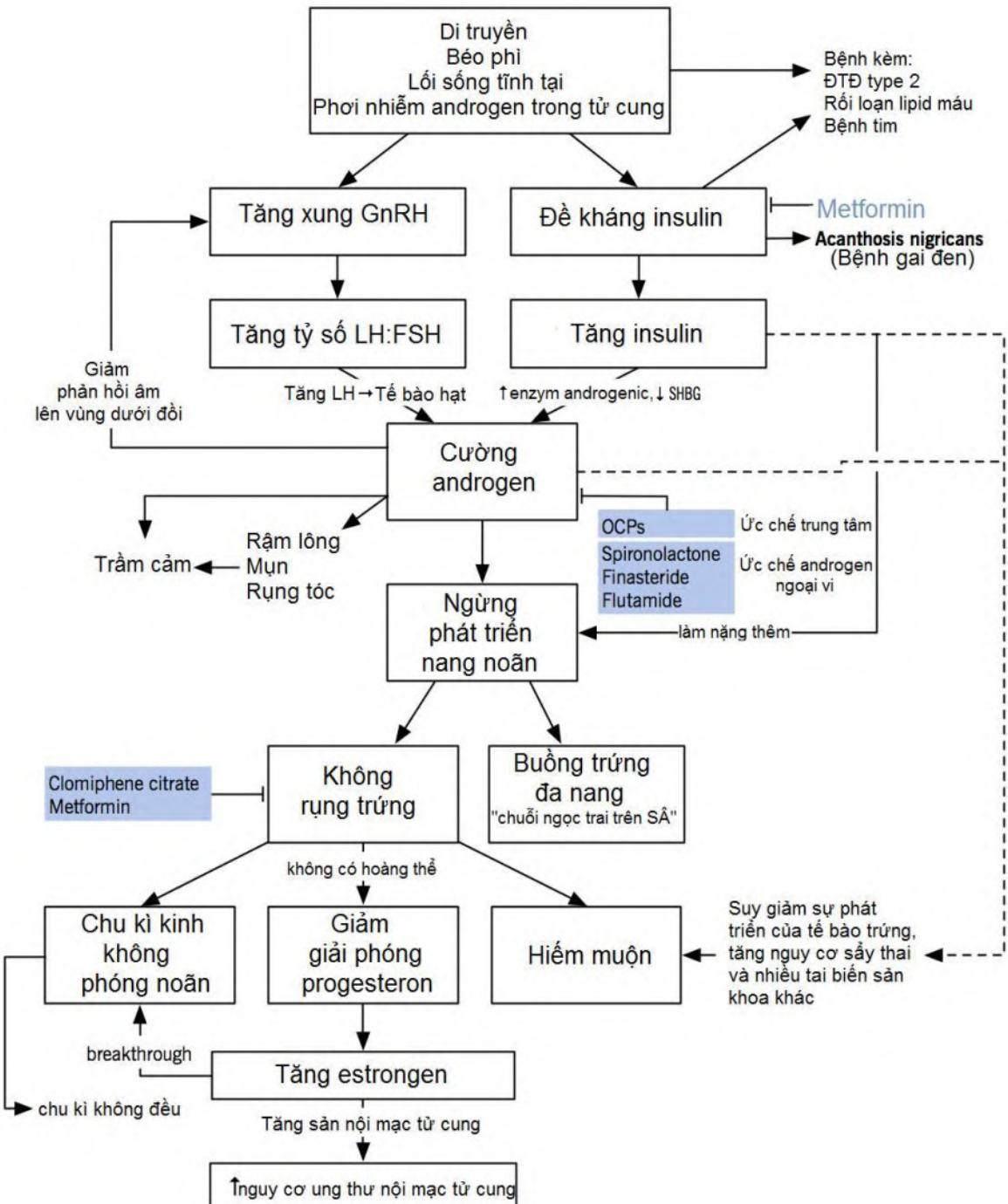
Bệnh nhân PCOS biểu hiện một mức độ đề kháng insulin trầm trọng hơn so với bệnh nhân có cùng chỉ số BMI và tình trạng béo phì nội tạng mà không có PCOS.

Đề kháng insulin chức năng được xem là hậu quả của sai sót trong vận chuyển glucose qua trung gian insulin và truyền tín hiệu trong các tế bào mỡ và tế bào cơ, điều này có thể là hậu quả của sự rối loạn trong sản xuất adipokine và tín hiệu từ các mô mỡ nhưng cơ chế của nó vẫn chưa hoàn toàn được hiểu rõ.

Sự tăng insulin làm lan tràn tín hiệu insulin vào các mô khác, thông thường nhất là da. Insulin tác dụng thông qua các thụ thể của yếu tố tăng trưởng giống insulin làm tăng trưởng các tế bào keratin một cách dư thừa, tạo ra các mảng da mượt như nhung gọi là Acanthosisnigricans (bệnh gai đen).

Pathophysiology of PCOS

Alex Rotstein, Ragini Srinivasan, and Eric Wong



Hình 3.2 Sơ đồ cơ chế bệnh sinh trong hội chứng buồng trứng đa nang

Các yếu tố nguy cơ:

Yếu tố nguy cơ	Đặc điểm
Di truyền: PCOS được cho là một rối loạn phức tạp, với các yếu tố di truyền cũng như môi trường cùng góp phần vào sự phát triển của bệnh.	Khoảng 20-40% mẹ và chị em gái của phụ nữ có PCOS cũng có hội chứng, điều này cho thấy rằng bệnh này là di truyền một phần và có tính gia đình. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng khác nhau giữa các dân tộc, trong đó Nam Á có nguy cơ cao nhất. Một số gen đã được xác định là góp phần vào nguy cơ của bệnh, bao gồm 7β-hydroxysteroid-dehydrogenase loại 6 (HSD17B6)
Phơi nhiễm trong tử cung: tiếp xúc với testosterone trong tử cung có thể đưa đến sự phát triển của PCOS sau này	Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng trong tiếp xúc với tử cung có tương quan với sự phát triển của một hội chứng giống như PCOS bao gồm tăng insulin, cường androgen, chu kỳ ngắn không rụng trứng và buồng trứng đa nang. Tiếp xúc với androgen có thể làm giảm estrogen và progesterone úc chế GnRH, góp phần tăng tần số xung.
Môi trường/ lối sống: một số yếu tố lối sống và tiếp xúc với môi trường có liên quan với một kiểu hình PCOS nghiêm trọng hơn	Lối sống tĩnh tại có liên quan đến tăng rối loạn chuyển hóa, và tăng cân liên quan đến chu kỳ ngắn không rụng trứng và cường androgen. BPA và hóa chất androgen gây ảnh hưởng môi trường khác có thể tích lũy đến một mức độ lớn hơn ở người có PCOS vì giảm độ thanh thải ở gan; những điều này cũng kích thích sản xuất androgen và đề kháng insulin.
Béo phì: mặc dù béo phì không được tin là gây ra PCOS, nhưng nó được biết đến là yếu tố làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh	Béo phì là hiện diện trong 30-75% phụ nữ có PCOS. Rối loạn chức năng mỡ góp phần vào sự bất dung nạp glucose và tăng insulin. Phụ nữ béo phì với PCOS có nguy cơ cao không rụng trứng và hiếm muộn sau này.

9 thực phẩm dễ làm tăng bệnh đa nang buồng trứng



Hình 3.3 Thực phẩm làm tăng nguy cơ hội chứng buồng trứng đa nang

IV. LÂM SÀNG

4.1 Rối loạn phóng noãn

Trên lâm sàng biểu hiện bằng sự rối loạn kinh nguyệt: Rối loạn kinh nguyệt là một trong những biểu hiện ở hầu hết bệnh nhân PCOS. Bệnh nhân thường có tiền sử rối loạn kinh nguyệt. Một số bệnh nhân có biểu hiện kinh thưa (khoảng cách giữa 2 lần kinh > 35 ngày, với < 8 chu kỳ kinh nguyệt mỗi năm) hoặc vô kinh thứ phát (không có kinh nguyệt trong vòng 6 tháng). Vô sinh là một trong những hậu quả của rối loạn phóng noãn.

4.2 Biểu hiện của tình trạng cường androgen

Mụn trứng cá cũng được xem là dấu hiệu của cường androgen, mặc dù trong các nghiên cứu tần suất chính xác của cường androgen ở những người có mụn trứng cá rất khác nhau, chủ yếu do chưa thống nhất trong cách đánh giá mụn trứng cá.

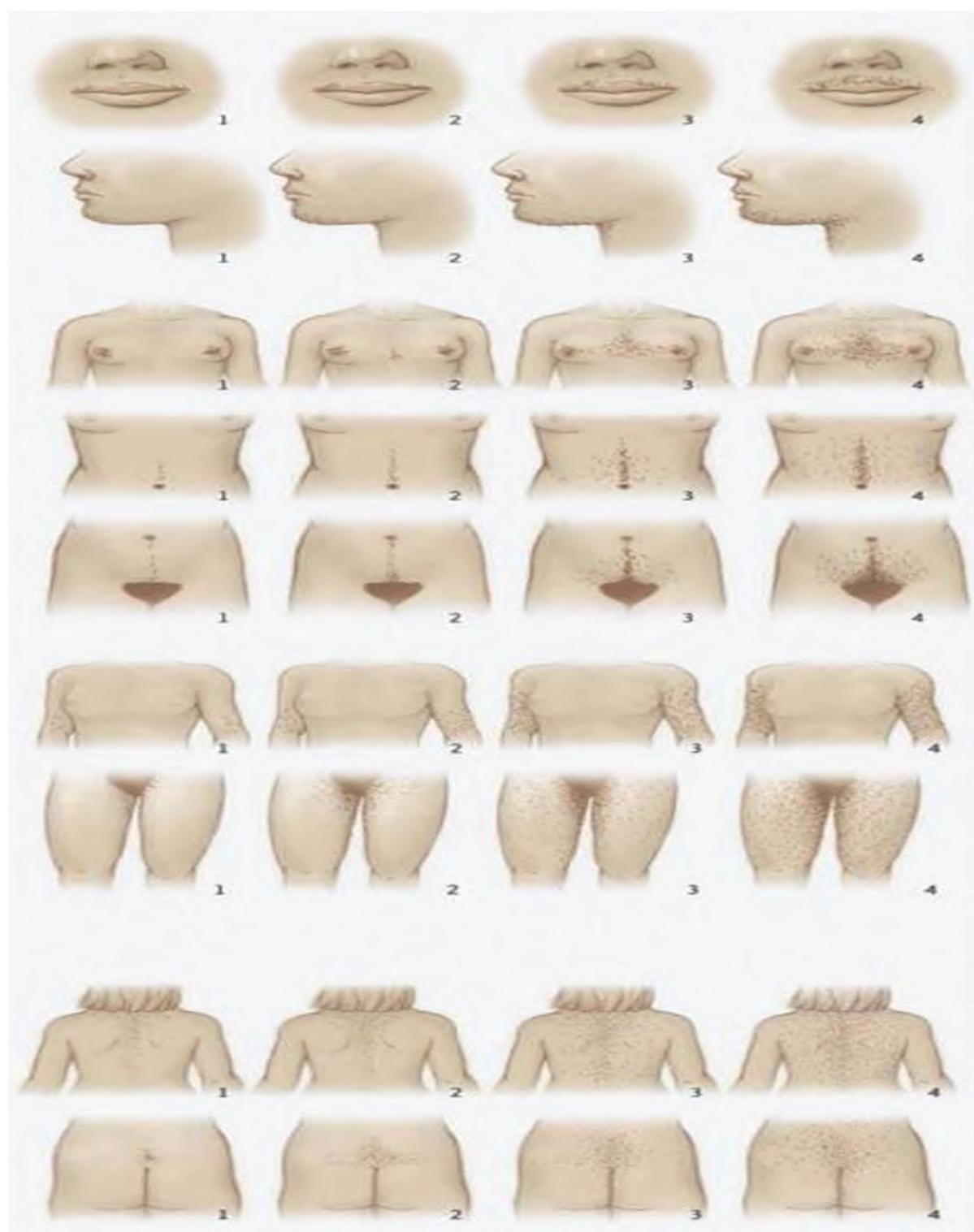
Hói đầu kiêu nam giới: cũng là chỉ điểm của cường androgen nhưng ít được nghiên cứu hơn. Hói đầu đơn thuần có vẻ không đủ mạnh để chẩn đoán cường androgen, ngoại trừ ở các người bệnh có rối loạn phóng noãn

Rậm lông là sự phát triển lông quá mức giống nam giới. Lông thấy phổ biến ở trên môi trên, cằm, xung quanh núm vú, ngực, lưng. Rậm lông được xem là một chỉ điểm lâm sàng chính của cường androgen

Người ta thường dùng thang điểm Ferriman-Gallwey để đánh giá tình trạng rậm lông.

Bảng điểm đánh giá sự phát triển bất thường của lông ở chín vùng, thang điểm tại mỗi vùng là từ 0 đến 4. Chẩn đoán là rậm lông khi có tổng số điểm lớn hơn hoặc bằng 8.





Source: Schorge JO, Schaffer JI, Halverson LM, Hoffman BL,
Bradshaw KD, Cunningham FG: *Williams Gynecology*:
<http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Hình 4.1 Thang điểm Ferriman- Gallwey

Béo phì và hội chứng chuyển hóa: Gần một nửa số phụ nữ bị PCOS là béo phì trên lâm sàng. Béo phì thường theo kiểu trung tâm, được đánh giá bằng cách sử dụng:

+ Chỉ số khối cơ thể (BMI: Body Mass Index): BMI $> 23 \text{ kg/m}^2$ được gọi là thừa cân và $> 25 \text{ kg/m}^2$ được gọi là béo phì.

+ Chỉ số vòng bụng hay tỉ số eo hông (WHR-Waist- Hip Ratio): WHR $> 0,82 - 0,85$ hay chỉ số vòng bụng $> 80\text{cm}$ được xem là béo phì trung tâm (WHO, 2000).

Nhiều bệnh nhân bị PCOS có đặc điểm của hội chứng chuyển hóa; một nghiên cứu cho thấy một tỷ lệ 43% của hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ với PCOS.

Rối loạn phóng noãn và cường androgen là 2 biểu hiện lâm sàng chính của PCOS.

Ngoài ra PCOS còn có các biểu hiện:

Vô sinh: Hầu hết phụ nữ PCOS có sự rụng trứng không liên tục.

Ngoài ra, khi có thai tự nhiên hay do hỗ trợ sinh sản thì tỉ lệ sảy thai cũng cao hơn ở phụ nữ không có PCOS.

Đái tháo đường: ACOG khuyến cáo sàng lọc bệnh tiểu đường typ 2 và dung nạp glucose ở phụ nữ với PCOS bằng cách lấy mức đường huyết lúc đói và sau đó nồng độ glucose máu sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp. Khoảng 10% phụ nữ có PCOS có đái tháo đường typ 2, và 30 - 40% phụ nữ với PCOS đã bị suy giảm dung nạp glucose.

Acanthosisnigricans là một dấu hiệu ngoài da của tình trạng kháng insulin và tăng insulin. Biểu hiện bằng mảng xám nâu, mượt như nhung, đôi khi mụn cúc ở cổ, hang và nách.

Hội chứng HAIR-AN (hyperandrogen, insulin resistance và acanthosisnigricans) biểu hiện cho tình trạng không phóng noãn kéo dài do cường androgen.



V. CẬN LÂM SÀNG

5.1 Định lượng Testosterone

Định lượng Testosteron tự do: Testosteron > 1,5 ng/ml

Định lượng Testosteron tự do có giá trị dự báo cao hơn, nhưng có nhiều khó khăn trong phương pháp định lượng trực tiếp testosterone tự do. Do đó, hiện nay chỉ số testosterone tự do (Free Testosterone Index- FTI) được khuyến cáo sử dụng để chẩn đoán cường androgen. Công thức tính FTI như sau:

$$FTI = \text{Testosteron toàn phần} / SHBG \times 100$$

(SHBG: Sex Hormone- Binding Globulin)

FTI > 6 được chẩn đoán là cường Androgen

5.2 Định lượng LH, FSH

Khi LH > 10 mUI/ml và tỉ lệ LH/FSH > 2 là một dấu hiệu của hội chứng buồng trứng đa nang.

5.3 Chẩn đoán hình ảnh buồng trứng đa nang

Dựa trên các bằng chứng y học hiện có, tiêu chuẩn siêu âm (SA) để chẩn đoán: Sự hiện diện của 12 nang noãn có kích thước 2 - 9mm trên một mặt cắt và/ hay tăng thể tích buồng trứng > 10 ml. Những hình ảnh này được thể hiện ít nhất ở một trong hai buồng trứng.

Một số lưu ý khi siêu âm đánh giá hình ảnh PCOS:

- Không sử dụng thuốc ngừa thai, thuốc kích thích buồng trứng 3 tháng trước đó.

- Nếu có 1 nang > 10 mm trên buồng trứng, thực hiện siêu âm lại vào chu kỳ sau (cần phân biệt với hình ảnh nang vượt trội).

- Thời điểm SA vào ngày 3 - 5 ở những phụ nữ có chu kỳ đều. Những phụ nữ có kinh thưa hay vô kinh có thể được siêu âm bất kỳ thời điểm nào hay vào ngày thứ 3 - 5 sau khi gây ra huyết âm đạo bằng progestin.

- Thể tích buồng trứng được tính bằng ($0,5 \times \text{chiều dài} \times \text{chiều rộng} \times \text{độ dày}$).

- Một phụ nữ chỉ có hình ảnh PCOS trên SA mà không có rối loạn phóng noãn hay triệu chứng cường Androgen (PCOS không triệu chứng) không nên được xem là có PCOS cho đến khi có các biểu hiện lâm sàng khác.

VI. CHẨN ĐOÁN

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN PCOS:

Theo ESHRE, ASRM (Rotterdam 2003), PCOS được chẩn đoán khi người bệnh có 2 trong 3 tiêu chuẩn:

- (1) Rối loạn phóng noãn hay không phóng noãn.
- (2) Cường Androgen được chẩn đoán bằng các dấu hiệu lâm sàng hay cận lâm sang.
- (3) Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm.

6.1 Chẩn đoán rối loạn phóng noãn

Rối loạn phóng noãn được chẩn đoán trên lâm sàng thông qua các biểu hiện của rối loạn kinh nguyệt. Rối loạn kinh nguyệt thường theo kiểu:

- Kinh thưa: chu kỳ kinh nguyệt > 35 ngày hay có kinh < 8 lần/năm.
- Vô kinh: không có kinh > 6 tháng.
- Vòng kinh ngắn: khoảng cách giữa 2 lần hành kinh < 24 ngày.
- Trong số 3 tiêu chuẩn, tiêu chuẩn 1 đơn giản và dễ áp dụng nhất.

6.2 Chẩn đoán cường Androgen

Tiêu chuẩn 2 bao gồm đánh giá về lâm sàng các triệu chứng cường androgen và xét nghiệm ghi nhận có sự gia tăng nồng độ androgen trong máu.

6.2.1 Lâm sàng

- Rậm lông được xem là chỉ điểm lâm sàng chính của cường Androgen.
- Mụn trứng cá.
- Hói đầu kiểu nam giới.
- Béo phì: thường theo kiểu trung tâm, được đánh giá bằng cách sử dụng:
 - + Chỉ số khối cơ thể (BMI: Body Mass Index): BMI > 23 kg/m² được gọi là thừa cân và > 25 kg/m² được gọi là béo phì.

+ Chỉ số vòng bụng hay tỉ số eo hông (WHR- Waist- Hip Ratio): WHR > 0,82- 0,85 hay chỉ số vòng bụng > 80 cm được xem là béo phì trung tâm (WHO, 2000).

Trong bài báo công bố về tiêu chuẩn chẩn đoán mới của PCOS, các tác giả nhấn mạnh những điểm về việc đánh giá triệu chứng lâm sàng cường androgen như sau:

- Chưa có chuẩn đánh giá cho cộng đồng
- Chủ quan
- Ít bác sĩ lâm sàng được tập huấn để đánh giá theo bảng chuẩn
- Rậm lông thường được điều trị trước đó
- Rậm lông không thể hiện rõ ở thiếu nữ vị thành niên và phụ nữ vùng Đông Á

6.2.2 Cận lâm sàng

Định lượng Testosterone tự do có giá trị dự báo cao hơn, nhưng có nhiều khó khăn trong phương pháp định lượng trực tiếp testosterone tự do. Do đó, hiện nay chỉ số testosterone tự do (Free Testosterone Index- FTI) được khuyến cáo sử dụng để chẩn đoán cường androgen. Công thức tính FTI như sau:

$$\text{FTI} = \text{Testosteron toàn phần} / \text{SHBG} \times 100 \quad (\text{SHBG: Sex Hormone- Binding Globulin})$$

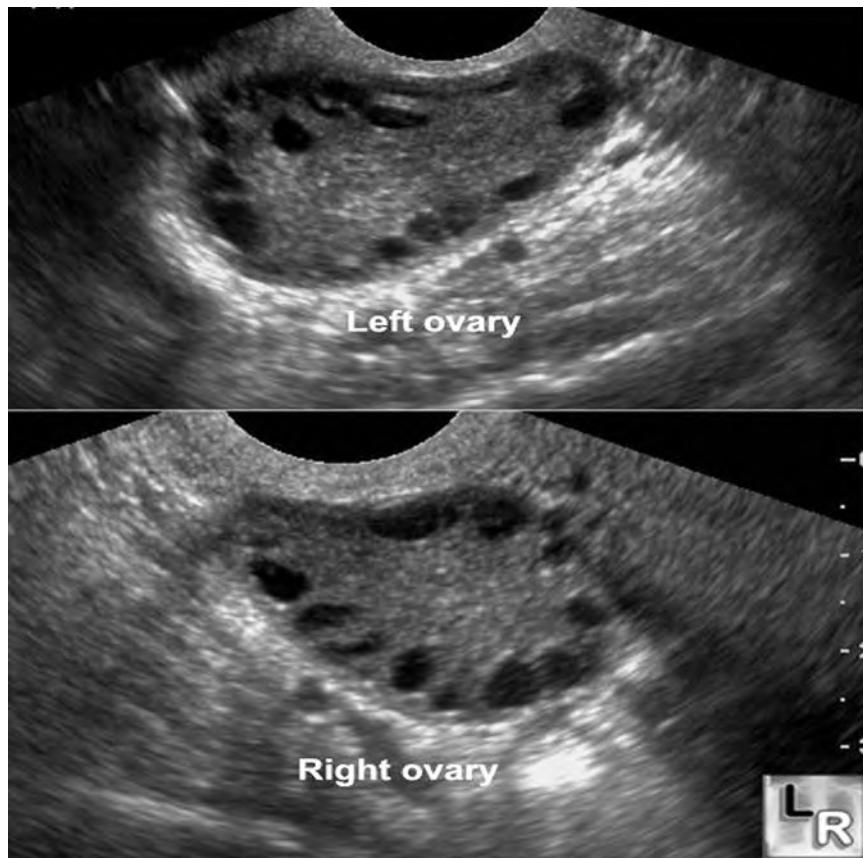
FTI > 6 được chẩn đoán là cường Androgen.

Về xét nghiệm chẩn đoán tăng androgen máu, các tác giả cũng nhấn mạnh:

- Có nhiều loại androgen chưa được khảo sát.
- Nguồn giá trị bình thường rất rộng và chưa được thiết lập chính xác.
- Giá trị xét nghiệm chưa được hiệu chỉnh theo chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index – BMI) và tuổi tác.
- Sử dụng nội tiết úc chế, androgen máu có thể giảm sớm hơn những cải thiện về triệu chứng lâm sàng và giữ nồng độ thấp kéo dài sau khi ngưng thuốc.

6.3 Chẩn đoán hình ảnh buồng trứng đa nang

Dựa trên các bảng chứng y học hiện có, tiêu chuẩn siêu âm (SA) để chẩn đoán: Sự hiện diện của 12 nang noãn có kích thước 2 – 9 mm trên một mặt cắt và/ hay tăng thể tích buồng trứng > 10 ml)



Hình 6.1 Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm

Điểm cần lưu ý là hình ảnh "chuỗi ngọc trai" và "mô đệm dày sáng" không còn được xem là tiêu chuẩn cần thiết để chẩn đoán. Số lượng nang noãn và/hoặc thể tích buồng trứng được sử dụng phần nào làm giảm tính chủ quan khi đánh giá. Chỉ cần một trong hai buồng trứng thỏa tiêu chuẩn là đủ để chẩn đoán bệnh nhân có tiêu chuẩn siêu âm về hội chứng BTĐN.

Để đảm bảo hiệu quả chẩn đoán, các tác giả khuyến cáo:

- Không sử dụng thuốc ngừa thai, thuốc kích thích buồng trứng 3 tháng trước.
- Nếu có nang > 10 mm thì nên siêu âm lại ở chu kỳ sau. Đường kính nang noãn đo được là trung bình cộng của đường kính trong 2 lần đo.
- Thời điểm SA vào ngày 3 - 5 ở những phụ nữ có chu kỳ đều. Những phụ nữ có kinh thưa hay vô kinh có thể được siêu âm bất kỳ thời điểm nào hay vào ngày thứ 3-5 sau khi gây ra huyết âm đạo bằng progestin.
- Cần đếm chính xác số lượng nang noãn

- Thể tích buồng trứng được tính bằng ($0,5 \times$ chiều dài \times chiều rộng \times độ dày)
- Một phụ nữ chỉ có hình ảnh PCOS trên SA mà không có rối loạn phóng noãn hay triệu chứng cường Androgen (PCOS không triệu chứng) không nên được xem là có PCOS cho đến khi có các biểu hiện lâm sàng khác.
- Nên sử dụng siêu âm qua đường âm đạo.
- Sử dụng máy siêu âm có độ phân giải cao, nhân sự được tập huấn đầy đủ kỹ thuật siêu âm và cách đánh giá buồng trứng đa nang.

VII. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Khi chẩn đoán PCOS cần phân biệt với một số tình trạng cường androgen do các nguyên nhân khác:

7.1 Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh

Bệnh lí này do khiếm khuyết enzym dẫn đến sự sản xuất androgen quá mức. Dạng nặng của bệnh khởi phát trong thai kì, nhẹ hơn có thể xuất hiện ngay sau sinh với các mức độ khởi phát muộn, bán phần, không điển hình, dạng nhẹ và tăng sản tuyến thượng thận mắc phải. Mặc dù các bước trong quá trình tổng hợp từ cholesterol thành cortisol đều có thể bị ảnh hưởng theo các bệnh lí khác nhau, nhưng thiếu hụt men thường gặp là 21-hydroxylase, 11-β hydroxylase và 3β-hydrosteroid dehydrogenase.

Thiếu men 21- hydroxylase: xuất hiện khoảng 5% phụ nữ bị cường androgen. Biểu hiện lâm sàng là tình trạng cường androgen như trong PCOS. Định lượng 17-OHP (17-hydroxyprogesterone) trong máu, nếu trên 5ng/ml cần thực hiện test Synacthene (0,25mg IV hay IM), xét nghiệm lại 17-OHP nếu tăng lên trên 10ng/ml thì chẩn đoán xác định.

7.2 Hội chứng Cushing

Hội chứng này là do tình trạng ché tiết quá mức cortisol kéo dài. Triển triển của hội chứng do 5 cách khác nhau: ché tiết quá mức ACTH của tuyến yên, khối u tăng tiết ACTH bên ngoài tuyến yên, ché tiết cortisol tự động do tuyến thượng thận hoặc đôi khi do buồng trứng và cuối cùng rất hiếm xảy ra là sự ché tiết CRH của khối u. Hội chứng này được chẩn đoán dựa vào xét nghiệm nồng độ cortisol tự do bài tiết trong nước tiểu 24h (10 - 90g) và nồng độ cortisol huyết thanh vào đêm khuya dưới 15 µg/dl.

7.3 Tăng prolactin máu

Gây tình trạng cường androgen chức năng với tăng DHEA. Tuy nhiên trong PCOS vẫn khi nhận có tăng prolactin.

7.4 Khối u sản xuất androgen

Khối u tuyến thượng thận.

7.5 Rậm lông tự phát

Chẩn đoán chủ yếu nhờ siêu âm. Tuy nhiên, những phụ nữ PCOS có đến 20-30% có hình ảnh buồng trứng bình thường.

7.6 Sử dụng androgen kéo dài

Trong các trường hợp chuyển giới tính từ nữ sang nam.

VIII. ĐIỀU TRỊ

Trong tháng 10 năm 2013, các chuyên khoa nội tiết phát hành hướng dẫn thực hành cho việc chẩn đoán và điều trị PCOS. Sau đây là những kết luận của họ:

Sử dụng các tiêu chí Rotterdam để chẩn đoán PCOS (hiện diện của 2 trong những tiêu chí sau: cường androgen, rối loạn chức năng phóng noãn hoặc buồng trứng đa nang).

Trong thanh thiếu niên bị PCOS, biểu hiện cường androgen là triệu chứng chủ yếu; tránh thai nội tiết và metformin là lựa chọn điều trị trong trường hợp này.

Phụ nữ sau mãn kinh không còn điển hình cho PCOS.

Đối với những bất thường kinh nguyệt và rậm lông/mụn, tránh thai nội tiết là điều trị đầu tay.

Vô sinh, clomiphene là điều trị đầu tay.

Đối với bất thường chuyển hóa và đường huyết và để cải thiện rối loạn kinh nguyệt, điều trị metformin được cho là có lợi.

Metformin là hạn chế hoặc không có lợi cho điều trị triệu chứng rậm lông, mụn trứng cá, hoặc vô sinh.

Nhiều điều tra là cần thiết để xác định vai trò của việc giảm cân và statin trong PCOS.

8.1 Điều trị không dùng thuốc

Thay đổi lối sống được cho là điều trị đầu tay rất cần thiết cho phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang. Bao gồm:

- Chế độ ăn uống
- Tập thể dục
- Giảm cân
- Ngoài ra, không hút thuốc lá, uống rượu bia.

Với phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang, có tình trạng đe kháng insulin, vì vậy một chế độ ăn uống và tập thể dục phù hợp làm giảm nguy cơ tiến tới đái tháo đường.

Chế độ ăn gần giống với chế độ ăn của bệnh nhân đái tháo đường: tăng chất xơ, giảm cacbohydrat, giảm chất béo và tăng omega- 3.omega-9.

Ngoài ra, phụ nữ béo phì với PCOS có thể hưởng lợi từ một chế độ ăn ít calo để giảm cân. omega-3 được chứng minh là làm giảm hàm lượng mỡ gan, và nguy cơ bệnh tim mạch khác ở phụ nữ có PCOS.

Khuyến khích các hoạt động thể dục vừa phải, và không có chống chỉ định đối với bệnh nhân.

Ngoài ra, không hút thuốc lá, uống rượu bia

Lợi ích của giảm cân:

Giảm 5% trọng lượng cơ thể gây tác động tích cực:

- ✓ Giảm tích mỡ nội tạng và toàn thân
- ✓ Cải thiện sự nhạy cảm insulin
- ✓ Giảm androgen
- ✓ Phục hồi chu kỳ kinh nguyệt bình thường
- ✓ Cải thiện khả năng sinh sản

8.2 Điều trị dùng thuốc

8.2.1 Điều trị triệu chứng

Điều trị rối loạn kinh nguyệt

Với bệnh nhân thưa kinh, rong kinh cần được tái lập kinh nguyệt mỗi 3 - 4 tháng. Bằng cách sử dụng progesteron, hay viên tránh thai kết hợp ethinyl estradiol và các loại progesteron có tính kháng androgen. Cách điều trị này điều hòa kinh nguyệt, làm tái lập nội mạc tử cung nên giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Các thế hệ của progesteron:

- ✓ Thế hệ 1: norethidrone, norethynodrel, ethynodiol diacetate, medroxyprogesterone acetate...
- ✓ Thế hệ 2: levonorgestrel, norgestrel
- ✓ Thế hệ 3: desogestrel
- ✓ Thế hệ 4: drospirenone, nomegestrol acetate, trimegestone...

Những phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang nhưng không mong muốn có thai không có chống chỉ định ngừa thai bằng bất kỳ biện pháp nào

Tuy nhiên, một vài đặc điểm của PCOS như béo phì, kháng insulin có thể là chống chỉ định của viên thuốc tránh thai phối hợp dạng uống.

Điều trị cường androgen

Viên thuốc tránh thai có loại progesteron kháng androgen (Cyproterone acetate) thường được sử dụng lâm sàng vì tác dụng phối hợp. Các triệu chứng của cường androgen sẽ giảm dần.

Một vài thuốc kháng androgen có thể dùng: spironolactone, leuprolide, finasteride.

Điều trị tăng đường máu

Metformin: giảm đề kháng insulin.

Insulin: có hiệu quả khi metformin không kiểm soát đường máu. Insulin hiếm khi dùng điều trị PCOS, trừ trường hợp bệnh nhân có đái tháo đường.

Giảm tăng trưởng tóc quá nhiều

Eflornithine (Vaniqa) là một thuốc khả năng, kem làm chậm sự phát triển lông mặt ở phụ nữ.

Điều trị mụn trứng cá

Theo liệu trình của khoa da liễu.

8.2.2 Đối với phụ nữ mong muốn có con, kích thích phóng noãn

Metformin

Cơ chế:

- ✓ Ức chế tổng hợp glucose ở gan
 - ✓ Giảm hấp thu glucose ở ruột
 - ✓ Tăng sử dụng glucose ngoại biên
- Dùng điều trị đái tháo đường type 2

Ưu điểm: không gây hạ đường huyết (vì tác dụng làm tăng thụ thể insulin, không làm tăng nồng độ).

Sử dụng ở phụ nữ có PCOS, Metformin cũng có thể được xem xét trong trường hợp kháng insulin và có nguy cơ bệnh tim mạch, ngay cả phụ nữ không bị tiểu đường loại 2.

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy metformin có thể làm giảm nồng độ androgen, cải thiện độ nhạy insulin, và tạo điều kiện giảm cân ở bệnh nhân PCOS. Ngoài ra, metformin có thể làm giảm nguy cơ đái tháo đường thai kì, tiền sản giật.

Khi dùng metformin kết hợp với các thuốc kích thích buồng trứng khác như chomiphene citrate, FSH làm cho buồng trứng tăng đáp ứng với các thuốc này, giảm nguy cơ qua kích buồng trứng và cũng giảm nguy cơ lâu dài do PCOS gây ra.

Liều sử dụng: 1000 – 2500 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần, uống chung với bữa ăn. Hàm lượng mỗi viên 500 mg hoặc 850 mg. Bắt đầu điều trị với liều thấp, tăng dần. Thời gian dùng có thể vài ngày, vài tuần hoặc kéo dài 3 - 6 tháng.

Lưu ý: Ngưng thuốc điều trị trước khi làm thủ thuật hay phẫu thuật.

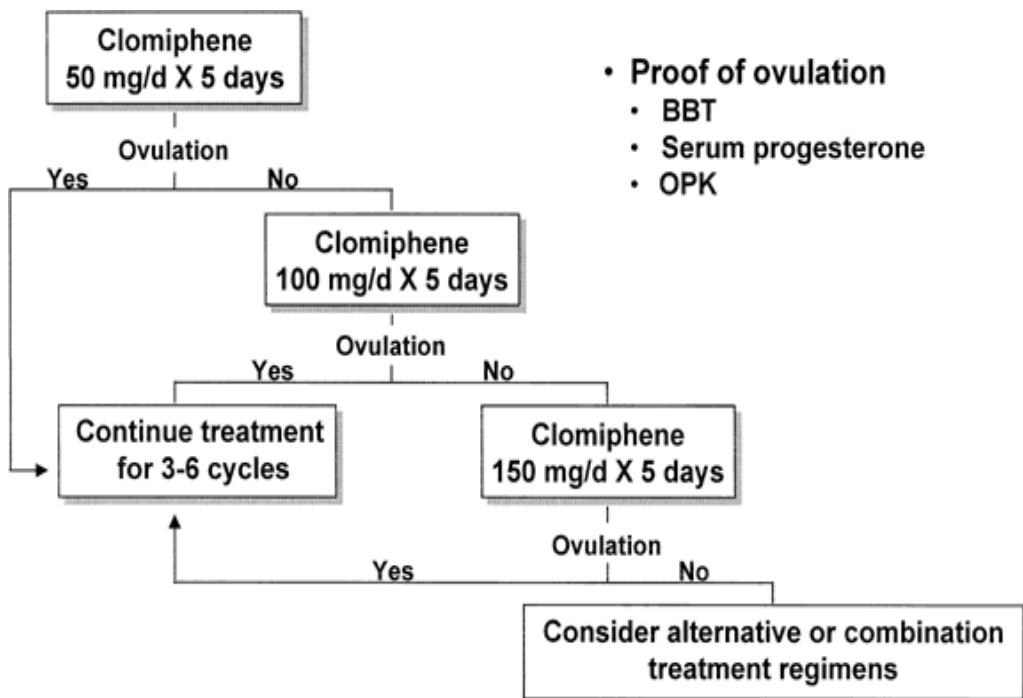
Clomiphene citrate

Clomiphene citrate là một chất kháng estrogen tổng hợp.

Cơ chế tác dụng: Clomiphene gắn vào thụ thể estrogen ở vùng dưới đồi và tuyến yên, vì thế vùng dưới đồi tuyến yên không nhận biết được nồng độ estrogen thật sự trong tuần hoàn, dẫn đến cơ chế hồi âm mất tác dụng làm hoạt hóa sự chép tiết GnRH.

Ưu điểm: Lựa chọn đầu tay, ít gây quá kích buồng trứng hơn các thuốc khác, cách dùng đơn giản, rẻ tiền.

Liều sử dụng:



Chú ý:

Liều tối đa: 250 mg/ngày trong vòng 5 ngày

Liều hiệu quả khi rụng trứng xảy ra, liều cao hơn không làm tăng xác suất thụ thai, mà chỉ tăng nguy cơ quá kích buồng trứng và đa thai

Liều sử dụng liên quan chặt chẽ với cân nặng, ở phụ nữ béo nên dùng liều cao hơn (vì ở họ có nồng độ androgen cao hơn so với người khôn béo).

Nếu đè kháng với Clomiphene, với liều cao nhất điều trị lặp lại 3 - 4 tháng mà không có hiệu quả.

Dùng kết hợp với metformine có thể làm tăng khả năng rụng trứng. Cân nhắc điều trị đôi với phụ nữ béo phì và kháng clomiphene. Gần đây, một nghiên cứu cho thấy N-acetylcysteine có thể tăng cường hiệu lực của clomiphene citrate trong việc gây rụng trứng ở bệnh nhân PCOS.

Gonadotropin

Gây phóng noãn với gonadotropin được xem là lựa chọn thứ 2 sau Clomiphene ở những bệnh nhân thất bại với Clomophene.

Liều dùng: dùng liều thấp tăng dần để đạt nồng độ ngưỡng FSH vừa đủ để gây sự phát triển đơn noãn. Liều đầu: 37,5 - 50 IU/ngày trong 14 ngày. Liều điều chỉnh bằng một nửa liều đang sử dụng: 25 - 37,5 IU/ngày.

Chú ý: Ở Việt Nam, có BMI thấp, biểu hiện cường androgen ít hơn, lối sống và chế độ ăn khác biệt. Vì vậy cần dùng liều thấp hơn so với người Châu Âu, Mỹ.

Đốt điểm buồng trứng

Nội soi đốt điểm buồng trứng cũng là lựa chọn hàng thứ hai cho những bệnh nhân kháng Clomiphene.

Cơ chế: Chưa rõ nhưng giả thuyết được nhiều người đồng ý nhất là làm tổn thương buồng trứng ở những người bị PCOS gây nên sự phá hủy mô tiết androgen ở buồng trứng và giảm sự chuyển hóa của androgen thành oestrogen, giảm nồng độ androgen, LH và FSH tăng được chứng minh sau phẫu thuật.

Kỹ thuật:

Nội soi đốt điểm buồng trứng có thể thực hiện bằng đốt điện hay laser. Số điểm đốt được đa số tác giả ủng hộ là 4 - 10 điểm (nguy cơ suy buồng trứng sau mổ cao nếu đốt nhiều điểm, mà hiệu quả chưa rõ).

Nguyên tắc “Tứ quý” được khuyến cáo sử dụng trong đốt điểm buồng trứng: tạo 4 điểm đốt, độ sâu mỗi điểm đốt 4mm, sử dụng dòng điện 40W, thời gian đốt 4s.

Thời gian theo dõi đáp ứng là 3 - 6 tháng.

Ngoài ra, các kỹ thuật khác như xé dọc buồng trứng hay cắt góc buồng trứng không được khuyến cáo vì nguy cơ suy buồng trứng và dính sau mổ cao.

Thụ tinh trong ống nghiệm (IVF)

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) là lựa chọn hàng thứ 3. Biến chứng quan trọng nhất của TTTON ở người mắc PCOS là hội chứng quá kích buồng trứng

Trưởng thành noãn trong ống nghiệm (IVM)

Đây là kỹ thuật chọc hút lấy noãn non từ buồng trứng không kích thích buồng trứng, nuôi cây bên ngoài cơ thể tạo noãn trưởng thành, sau đó cho thụ tinh

với tinh trùng tạo phôi và chuyển phôi vào buồng tử cung. Kỹ thuật này tránh được bất lợi của quá kích buồng trứng trong TTTON ở người PCOS và loại trừ nguy cơ quá kích buồng trứng.

IX. TIÊN LUỢNG

Ung thư nội mạc tử cung so sánh tăng sinh, quá sản lớp nội mạc tử cung trong những chu kỳ không rụng trứng, và bởi sự thiếu hụt progesterone dẫn đến tế bào niêm mạc tử cung luôn bị kích thích bởi estrogen.

Tăng cân và béo phì có thể là yếu tố nguy cơ của PCOS nhưng cũng có thể nó là hậu quả do PCOS gây ra, do tình trạng đề kháng insulin và rối loạn lipid máu - rối loạn chuyển hóa lipid - cholesterol và triglycerides làm cho những người phụ nữ này có xu hướng tăng cân và khó giảm cân nặng.

Khoảng 40% bệnh nhân bị PCOS có đề kháng insulin độc lập với trọng lượng cơ thể. Ngay cả khi đã kiểm soát trọng lượng cơ thể, những phụ nữ này vẫn có nguy cơ cao đối với đái tháo đường typ 2.

Những phụ nữ mắc PCOS có khả năng cao huyết áp tăng hơn 40% so với phụ nữ không PCOS, độc lập với tuổi, BMI, tiểu đường hoặc rối loạn lipid máu.

Bệnh tim mạch và đột quỵ, với một phân tích ước tính nguy cơ gấp 2 lần của bệnh động mạch cho phụ nữ với PCOS so với phụ nữ không có PCOS, độc lập với BMI.

Phụ nữ với PCOS có nguy cơ cao đối với thai kỳ và sinh biến chứng. Bao gồm một sự tăng gấp 3 lần nguy cơ sẩy thai sớm trong thai kỳ so với phụ nữ không có PCOS, đái tháo đường thai kỳ tăng gấp 2 lần, có thể dẫn đến trẻ sơ sinh có cân nặng lớn. PCOS cũng làm tăng nguy cơ tiền sản giật được đặc trưng bởi huyết áp cao và phù sau tuần thứ 20 của thai kỳ, sinh non, và mổ bắt con...

Thay đổi tâm trạng là tình trạng thường gặp ở phụ nữ có PCOS liên quan đến các vấn đề béo phì, rối loạn nội tiết gây rậm lông trên cơ thể, mụn trứng cá, rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, vô sinh. Trong một nghiên cứu về tâm lý gồm 300 phụ nữ mắc PCOS thì có khoảng 32% (96 bệnh nhân) có lo lắng thường xuyên và 5% (15 người) rơi vào trầm cảm. Và những phụ nữ có lo lắng trầm cảm thì có rối loạn về kinh nguyệt nặng hơn.

Hội chứng ngưng thở khi ngủ, gan nhiễm mỡ, đặc biệt ở những người béo phì.

Tóm lại, các biến chứng có thể xảy ra trên bệnh nhân PCOS gồm:

- ✚ Tăng sản nội mạc, ung thư nội mạc tử cung.
- ✚ Tăng cân.
- ✚ Đái tháo đường typ 2.
- ✚ Tăng huyết áp.
- ✚ Rối loạn lipid máu.
- ✚ Các bệnh lý tim mạch và mạch máu não.
- ✚ Sảy thai, đái tháo đường thai nghén, tăng huyết áp thai kì, tiền sản giật, biến chứng khi sinh.
- ✚ Hội chứng ngưng thở khi ngủ.
- ✚ Bệnh gan nhiễm mỡ.
- ✚ Trầm cảm và lo âu.

X. DỰ PHÒNG

Vì nguyên nhân của PCOS chưa được hiểu rõ, nên khó để có thể ngăn chặn PCOS. Tuy nhiên, duy trì trọng lượng cơ thể và lối sống lành mạnh là rất quan trọng trong việc ngăn ngừa và kiểm soát rất nhiều các vấn đề liên quan với PCOS.

Duy trì cân nặng cơ thể ở mức bình thường. Béo phì làm cho kháng insulin tồi tệ hơn. Giảm cân có thể giảm nồng độ insulin và androgen và có thể khôi phục lại sự rụng trứng. Giảm cân bằng cách giảm lượng calo tiêu thụ mỗi ngày, đặc biệt là người đang thừa cân hoặc béo phì. Sử dụng đĩa nhỏ hơn, giảm bớt khẩu phần ăn và chia nhỏ lại sự ăn để giúp giảm cân. Hỏi bác sĩ về cân nặng phù hợp cần đạt được, và gấp gáp chuyên gia dinh dưỡng để được giúp đỡ trong việc đạt được mục tiêu giảm cân.

Xem xét việc thay đổi chế độ ăn uống. Ít béo, chế độ ăn carbohydrate cao có thể làm tăng nồng độ insulin, do đó cần xem xét một chế độ ăn thấp carbohydrate ở bệnh nhân có PCOS. Nhưng không hạn chế nghiêm trọng carbohydrate; thay vào đó, chọn carbohydrate từ nguồn trái cây, rau quả, nó giúp tiêu hóa lượng đường trong máu chậm hơn. Hạn chế carbohydrate từ soda, bánh, kẹo, kem, bánh nướng, bánh quy và bánh rán. Không sử dụng rượu bia, thuốc lá.

Tích cực tập thể dục.

Ngoài ra:

Hiệp hội nội tiết lâm sàng của Mĩ khuyên sàng lọc bệnh tiểu đường từ độ tuổi 30 năm ở tất cả các bệnh nhân bị PCOS, bao gồm cả phụ nữ béo phì và không có béo phì. Ở những bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt cao, việc sàng lọc trước khi 30 tuổi có thể được đặt ra. Những bệnh nhân ban đầu thử nghiệm âm tính với bệnh tiểu đường nên được định kỳ đánh giá lại trong suốt cuộc đời của họ.

Bệnh nhân bị PCOS cũng có nguy cơ gia tăng đối với tăng sản nội mạc tử cung và ung thư. Sự không rụng trứng mãn tính trong PCOS dẫn đến kích thích nội mạc tử cung thường xuyên với estrogen mà không có progesterone, và điều này làm tăng nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư. RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) khuyến cáo sử dụng một liều progestogen tối thiểu của mỗi 3-4 tháng để làm bong niêm mạc tử cung, gây xuất huyết và hạn chế sự dày quá mức của niêm mạc tử cung.

Sự liên quan nguyên nhân hậu quả giữa PCOS và ung thư vú và ung thư buồng trứng chưa được tìm thấy nên việc dự phòng không cần đặt ra.

Thảo luận với bệnh nhân các triệu chứng của hội chứng đa nang buồng trứng (PCOS) cũng như nguy cơ gia tăng của họ đối với bệnh tim mạch và mạch máu não. Giáo dục phụ nữ biết tình trạng của họ có thể được cải thiện nếu thay đổi lối sống như giảm cân, tăng tập thể dục, và khẩu phần ăn hợp lý.

CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ BAN ĐẦU

ĐAU BỤNG KINH

I. MỞ ĐẦU

Đau bụng kinh (ĐBK) được định nghĩa như một tình trạng đau đớn do chuột rút xảy ra cùng với chu kỳ kinh nguyệt, là vấn đề phụ khoa thường gặp nhất ở phụ nữ ở tất cả các lứa tuổi và chủng tộc, là một trong các nguyên nhân gây đau vùng chậu thường gặp nhất. Tỷ lệ ĐBK ước tính rất khác nhau (16,8 - 81%) và tỷ lệ cao tới 90% đã được ghi nhận. Các triệu chứng điển hình bắt đầu vào tuổi dậy thì và có thể dẫn tới việc phải nghỉ học, cũng như hạn chế về các hoạt động xã hội, học tập và thể thao. ĐBK được xem là nguyên phát khi không có bệnh lý tiềm ẩn ở vùng chậu. Khởi phát thường từ 6 – 12 tháng sau khi có kinh, và tỉ lệ xuất hiện cao nhất thường rơi vào khoảng 19 – 20 tuổi. ĐBK thứ phát lại là kết quả của một bệnh lí vùng chậu cụ thể. ĐBK thứ phát cần được nghi ngờ ở những phụ nữ lớn tuổi không có tiền sử ĐBK cho đến khi chứng minh được là do một nguyên nhân khác (*Bảng 2.1*). Các triệu chứng bao gồm rong kinh, giao hợp đau, chảy máu sau giao hợp và vô sinh.

Lạc nội mạc tử cung (LNMTc) là nguyên nhân phổ biến nhất gây ĐBK thứ phát. Tỉ lệ cao nhất gặp ở phụ nữ từ 25 – 29 tuổi và thấp nhất ở những phụ nữ trên 44 tuổi. Phụ nữ da đen có tỉ lệ mắc LNMTc thấp hơn 40% so với phụ nữ da trắng. *Bảng 1* đã liệt kê những yếu tố nguy cơ của ĐBK; các yếu tố bảo vệ bao gồm: tập thể dục, dùng thuốc tránh thai đường uống và sinh con sớm.

II. SINH LÍ BỆNH

2.1 Cơ chế thay đổi

Cơ tử cung và eo tử cung thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt. Trong giai đoạn estrogen, cơ tử cung có những cơn co mau và nhẹ. Trong giai đoạn progesteron, các cơn co thưa hơn nhưng mạnh hơn. Sự tăng cường độ co bóp tử cung không có tính chất quyết định gây đau bằng trương lực cơ bản của cơ tử cung. Mặc dù tăng trương lực và tăng co bóp tử cung thường bao giờ cũng gặp trong những trường hợp ĐBK nguyên phát, nhưng ngược lại, có nhiều trường hợp tăng trương lực cơ và tăng cơn co tử cung mà không có ĐBK.

Đối với eo tử cung, estrogen có tác dụng làm mềm và đàn hồi. Dưới tác dụng của progesteron, niêm mạc eo tử cung chế tiết prostaglandin F2 α . Định lượng trong

máu và trong huyết kinh của những người có ĐBK cũng thấy có PG F2 α tăng hơn so với những người không có ĐBK. Người ta cũng kết luận rằng, chỉ những vòng kinh có phóng noãn mới có ĐBK (trừ những trường hợp có tổn thương thực thể).

2.2 Cơ chế thần kinh

Trong giai đoạn estrogen, thần kinh giao cảm tăng nhạy, adrenalin tác dụng làm giảm đau. Trong giai đoạn progesteron, hoặc trong trường hợp dùng progesteron, aceticholin tăng nhạy cảm và gây đau.

2.3 Cơ chế co thắt do thiếu máu

Người ta ví sự thiếu máu gây co thắt và đau này giống như cơn đau thắt ngực. Tuy nhiên, nguyên nhân gây ĐBK rất phức tạp và đôi khi mâu thuẫn. Có những trường hợp nhận thấy nguyên nhân rõ ràng nhưng khi điều trị giải quyết nguyên nhân, đã hết nguyên nhân nhưng vẫn không hết ĐBK. Trái lại, có những trường hợp có nguyên nhân rõ ràng nhưng lại không có ĐBK.

Bảng 2.1 Yếu tố nguy cơ đối với đau bụng kinh

Yếu tố nguy cơ	OR
Rong kinh	4.7
Triệu chứng trước hành kinh	2.4
Chu kỳ kinh không đều	2.0
Tuổi > 30	1.9
Lâm sàng nghi ngờ PID	1.6
Quan hệ tình dục quá độ	1.6
Chu kỳ kinh đầu tiên xuất hiện trước 12 tuổi	1.5
BMI thấp	1.4
Vô sinh	1.4

III. CHẨN ĐOÁN

Các triệu chứng đặc trưng cho ĐBK nguyên phát bao gồm: đau bụng dưới có hoặc không có lan ra sau lưng hoặc xuống hai chân, kèm khởi phát đầu tiên vào khoảng 6 - 12 tháng sau lần có kinh đầu tiên. Cơn đau thường kéo dài từ 8 - 72 giờ và thường xảy ra khi bắt đầu hành kinh. Các triệu chứng kèm theo khác có thể gặp: đau thắt lưng, đau đùi, mệt mỏi, tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn. Tiền sử gia đình có thể giúp phân biệt ĐBK nguyên phát hay thứ phát, bệnh nhân có mẹ hoặc chị, em gái ruột bị LNMTc có khả năng cao hơn bị ĐBK thứ phát.

Khoảng 10% người trưởng thành trẻ tuổi và thanh thiếu niên bị ĐBK thứ phát; nguyên nhân phổ biến nhất đó là LNMTc. Những thay đổi về thời gian và cường độ của các cơn đau hoặc đau khi giao hợp có thể gợi ý tình trạng LNMTc và những bất thường khi hành kinh có thể liên quan đến LNMTc hoặc u xơ tử cung. Tiền sử có viêm nhiễm lây qua đường tình dục hoặc xuất tiết dịch âm đạo có kèm theo giao hợp đau có khả năng liên quan đến nhiễm trùng vùng chậu (PID). Hỏi về tiền sử bị chấn thương đường sinh dục cũng được khuyến cáo.

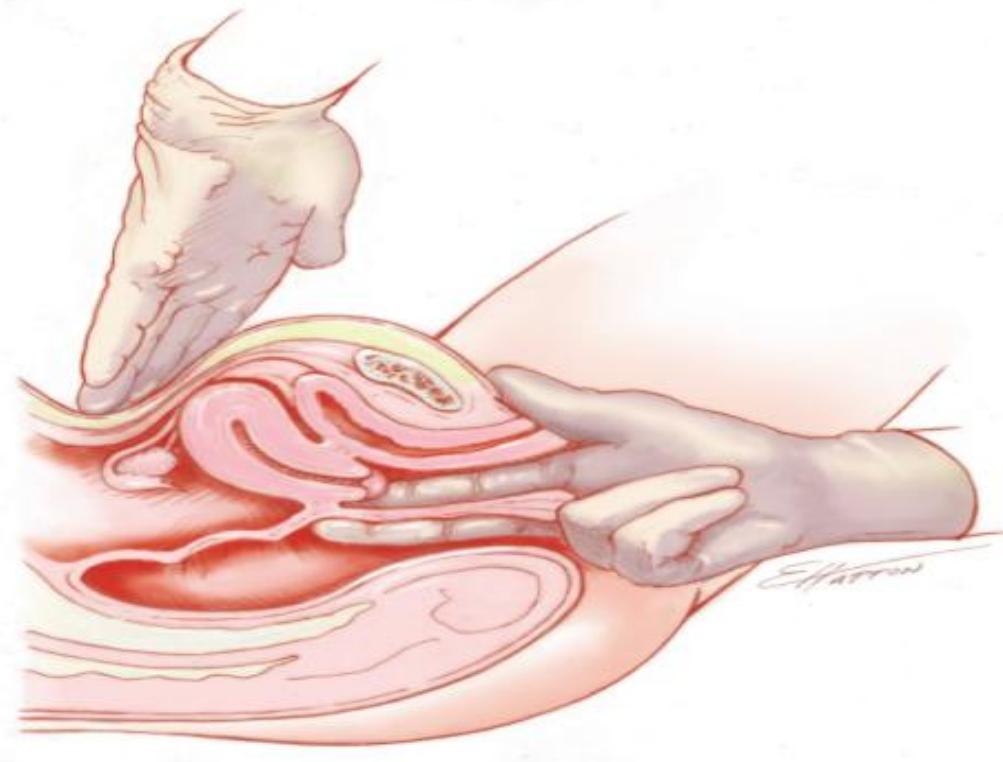
Thăm khám vùng chậu nên được thực hiện ở những thanh thiếu niên đã có quan hệ tình dục, vì nhóm này có nguy cơ cao mắc PID. Việc khám vùng chậu lại không cần thiết ở nhóm thanh thiếu niên có các triệu chứng của ĐBK nguyên phát và chưa có quan hệ tình dục. Tuy nhiên, nếu nghi ngờ LNMTc thì thăm khám vùng chậu và khám tử cung – trực tràng cần được thực hiện (Hình 1).

Thăm khám vùng chậu có độ nhạy là 76%, độ đặc hiệu là 74%, giá trị tiên đoán dương tính là 67%, giá trị tiên đoán âm tính là 81% đối với LNMTc. Kết quả thường là bình thường nếu bị ĐBK nguyên phát.

Kết quả trong ĐBK thứ phát cho thấy tử cung không hoặc giảm di động, phần phụ to ra và có nhiều nốt nhỏ ở dây chằng tử cung-cùng ở bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung; dịch nhầy mủ cổ tử cung ở bệnh nhân bị PID.

Việc chẩn đoán ĐBK nguyên phát chủ yếu dựa trên bệnh sử và thăm khám thực thể. Soi ổ bụng chỉ được chỉ định nếu nguyên nhân vẫn chưa được tìm ra sau khi hoàn tất các đánh giá không xâm nhập. Siêu âm qua ngả âm đạo nên được thực hiện nếu nghi ngờ ĐBK thứ phát (Hình 2); phương pháp này có độ nhạy là 91%, độ đặc hiệu là 98%, tỉ số dương tính khả dĩ 30, tỉ số âm tính khả dĩ 0,09 để phát hiện LNMTc trong ổ bụng; nó cũng có độ chính xác cao trong phát hiện lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng. Các xét nghiệm hữu ích khác bao gồm: hCG nước tiểu, tốc độ

máu lắng, tổng phân tích nước tiểu, công thức máu. Xét nghiệm tế bào học cổ tử cung cũng nên được thực hiện để loại trừ bệnh ác tính. MRI có thể được xem như lựa chọn thứ hai nếu các trường hợp xoắn phần phụ, lạc nội mạc chậu sâu, lạc nội mạc trong cơ tử cung vẫn còn nghi ngờ sau khi siêu âm ngả âm đạo.



Hình 3.1 Khám tử cung - trực tràng

Bệnh sử phù hợp với ĐBK tiên phát,

kết quả từ khám vùng chậu bình thường, hCG nước tiểu (-)



Điều trị thử NSAIDs và thuốc tránh thai dạng uống (OCs)



Triệu chứng giảm?

Có

→ Tiếp tục liệu trình và



Không

đánh giá lại mỗi 6 tháng

Xét nghiệm (lậu cầu, chlamydia, tốc độ máu lắng,

tổng phân tích nước tiểu, công thức máu)



Có

Kết quả (+) ?

→ Điều trị PID



Không

Siêu âm khung chậu



Có

Phát hiện bệnh lí?

→ Điều trị bệnh lí



Không

- Đánh giá lại bệnh sử
- Làm CT, MRI, soi buồng tử cung hoặc soi ổ bụng dựa trên nghi ngờ lâm sàng



Có

Phát hiện bệnh lí?

→ Điều trị bệnh lí



Không

- Xem xét tình trạng đau khung chậu mạn tính
- Hội chẩn liên khoa

Hình 3.2 Sơ đồ tiếp cận ĐBK

IV. ĐIỀU TRỊ

Bảng 4.1 Khuyến cáo lâm sàng trong điều trị ĐBK

Khuyến cáo lâm sàng	Mức độ chứng cứ
Thăm khám vùng chậu nên được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân có hoạt động tình dục bị ĐBK và ở những người nghi ngờ mà LNMTc	C
NSAIDs là thuốc đầu tay trong điều trị ĐBK nguyên phát	A
OCs có thể giúp giảm các triệu chứng trong ĐBK nguyên phát nhưng bằng chứng là có giới hạn	B
Thuốc tránh thai kết hợp và thuốc tránh thai chỉ chứa progestin tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc đặt trong tử cung có hiệu quả trong điều trị ĐBK do LNMTc	B

Số liệu từ Cochran dựa trên 73 nghiên cứu ngẫu nhiên đưa ra bằng chứng mạnh hỗ trợ việc dùng NSAIDs như là một điều trị đầu tay đối với ĐBK (Bảng 3). Việc dùng NSAIDs nên dựa trên sự dung nạp cũng như hiệu quả đối với từng bệnh nhân, vì không có thuốc NSAIDs nào được chứng minh là có hiệu quả hơn các thuốc còn lại. Thuốc cần được cho trước 1 - 2 ngày trước ngày hành kinh, và tiếp tục liệu trình trong 2 đến 3 ngày.

Bảng 4.2 Sử dụng NSAIDs trong điều trị ĐBK nguyên phát

Thuốc	Liều dùng
Celecoxib (Celebrex) (cho phụ nữ >18 tuổi)	Khởi đầu 400 mg, tiếp theo 200 mg/12h
Ibuprofen	200 - 600 mg/6h
Mefenamic acid	Khởi đầu 500 mg, tiếp theo 250 mg/6h

Naproxen	Khởi đầu 440 - 550 mg, tiếp theo 220 – 275 mg/12h
----------	---

Đối với ĐBK nguyên phát, thuốc tránh thai nội tiết tố dùng đường uống, đặt âm đạo, đặt trong tử cung đã được khuyến cáo trong điều trị (Bảng 4). Tuy nhiên, những bằng chứng hỗ trợ cho tính hiệu quả của các loại thuốc này là có giới hạn. Cụ thể là thiếu những nghiên cứu ngẫu nhiên có chất lượng cao thể hiện sự cải thiện cơn đau khi dùng OCs. Nhưng những nghiên cứu ngẫu nhiên cỡ nhỏ báo cáo rằng có tỉ lệ đáp ứng cao 80%. Cả loại thuốc OCs dùng trong 28 ngày và loại tác dụng kéo dài đều là những chọn lựa hợp lý cho phụ nữ bị ĐBK nguyên phát và đang mong muốn tránh thai.

Đối với ĐBK do LNMTc thì thuốc tránh thai kết hợp lại là điều trị đầu tay. Một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên đã chứng minh hiệu quả của thuốc kết hợp estrogen-progestin dạng uống trong điều trị ĐBK do LNMTc. Một vài thử nghiệm cũng đã chứng minh hiệu quả của medroxyprogesterone đường uống (Provera), các etonogestrel cây dưới da (Nexplanon), và hệ thống phóng thích levonorgestrel trong tử cung (Mirena).

Bảng 4.3 Chọn lựa thuốc tránh thai nội tiết tố trong điều trị ĐBK

Thuốc tránh thai kết hợp đường uống (một pha hoặc nhiều pha)

Norgestimate/ethinyl estradiol 0.25 mg/0.035 mg (Ortho-Cyclen)

Norethindrone/ethinyl estradiol 1 mg/0.035 mg (Ortho-Novum 1/35)

Thuốc tránh thai hằng ngày đường uống

Levonorgestrel/ethinyl estradiol 0.15 mg/0.03 mg (Seasonique)

Levonorgestrel/ethinyl estradiol 90 mcg/20 mcg (Amethyst)

Các loại thuốc tránh thai khác

Etonogestrel cây dưới da (Nexplanon)

Etonogestrel/ethinyl estradiol 0.12 mg/0.015 mg vòng đặt âm đạo (Nuvaring)

Levonorgestrel – hệ thống phóng thích trong tử cung (Mirena)

Medroxyprogesterone 150 mg/mL injection (Depo-Provera)

Có những bằng chứng hạn chế và mâu thuẫn về hiệu quả của các phương pháp điều trị không dùng thuốc đối với ĐBK nguyên phát. Hầu hết các chuyên gia và một vài nghiên cứu nhỏ đề xuất việc chườm nóng tại chỗ có hiệu quả tương tự NSAIDs, nhưng lại không có đủ bằng chứng đối với các phương pháp châm cứu, yoga, massage. Tập thể dục và bổ sung dinh dưỡng (acid béo omega-3, vitamin B) có thể đem lại một số lợi ích, nhưng bằng chứng chỉ được giới hạn trong một số nghiên cứu ngẫu nhiên cỡ nhỏ.

Tóm lại, ĐBK là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của đau vùng chậu. Nó ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và đôi khi dẫn đến hạn chế hoạt động. Hỏi bệnh và khám thực thể, trong đó có thăm khám vùng chậu ở bệnh nhân đã có quan hệ tình dục, có thể giúp tìm thấy nguyên nhân. ĐBK nguyên phát là ĐBK trong đó không có sự tồn tại của bệnh lí vùng chậu.

Chảy máu tử cung bất thường, giao hợp đau, đau vú, thay đổi cường độ và thời gian đau, và phát hiện bất thường qua thăm khám vùng chậu thường giúp gợi ý bệnh lý tiềm ẩn (ĐBK thứ phát) và yêu cầu thêm xét nghiệm. Triệu chứng và dấu hiệu của LNMTT bao gồm ĐBK, rong kinh và kích thước tử cung lớn hơn.

Siêu âm qua ngã âm đạo nên được thực hiện nếu nghi ngờ ĐBK thứ phát. LNMTT là nguyên nhân phổ biến nhất của ĐBK thứ phát.

Lựa chọn điều trị cho ĐBK nguyên phát bao gồm các thuốc chống viêm không steroid và thuốc tránh thai nội tiết tố. Tránh thai nội tiết là điều trị đầu tay cho ĐBK do LNMTT. Chườm nóng tại chỗ, tập thể dục, và bổ sung dinh dưỡng có thể có ích cho bệnh nhân có ĐBK. Tuy nhiên, không có đủ bằng chứng hỗ trợ cho thấy hiệu quả của việc tập yoga, châm cứu, hoặc massage.

CHẨN ĐOÁN U VÚ Ở PHỤ NỮ

Khối u ở vú là mối lo lắng phổ biến ở phụ nữ, khoảng 40 - 70% cần sự tư vấn. Một khối u vú có thể phát hiện bằng chính người phụ nữ, hoặc được sàng lọc, khám bởi các nhà lâm sàng. May mắn rằng hầu hết khối u vú là lành tính, nhưng cần phải đánh giá một cách chính xác.

I. TIẾP CẬN ĐÁNH GIÁ KHỐI U VÚ

Có nhiều loại u vú ở người phụ nữ. Trong đó một số loại thường gặp bao gồm: u nang vú, u xơ vú, hoại tử mỡ và ung thư.

Biểu hiện lâm sàng, tuổi, tiền sử sinh sản, tiền sử chấn thương, triệu chứng liên quan, bệnh lí vú trước đó giúp định hướng chẩn đoán nguyên nhân. Ví dụ như một phụ nữ <30 tuổi, một khối u đơn độc phổi biến là u xơ vú. Và khi tuổi tăng lên, u nang, hoại tử mỡ, và ung thư phổi biến hơn.

1.1 Tiếp cận

1.1.1 Mục đích đánh giá

Khối u vú gây ra sự lo lắng và sợ hãi cho bệnh nhân. Mục đích của việc đánh giá là xác định khối u đó là ác tính hay lành tính và giải quyết các triệu chứng cho bệnh nhân. Mức độ của việc đánh giá dựa vào tuổi, các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân cũng như loại tổn thương tại vú.

Đánh giá đúng là rất quan trọng, tránh được những xét nghiệm không cần thiết, ảnh hưởng đến tâm lý và chi phí của cho bệnh nhân.

1.1.2 Xác định sự hiện diện khối u

Khi một bệnh nhân có tiền sử u vú, bước đầu tiên là xác định khối u đó có liên quan tới khối u hiện tại hay không. Xác định sự tồn tại của khối u bằng đo lường, giới hạn với mô xung quanh, so sánh với vú còn lại.

Những lỗi thường gặp khi chẩn đoán một khối u ở vú, ví dụ như: những cấu trúc bình thường (như đầu gân của xương sườn, sụn sườn, chỗ nối phần sụn với sườn) hay gặp ở bệnh nhân ốm, một khối ảo (do ta véo da bệnh nhân) và các thùy của vú.

Mô vú bình thường thay đổi tùy theo tuổi và chu kỳ kinh nguyệt. Ở người trẻ mô vú của họ thường có dạng từng nốt (thùy) và tập trung rõ nhất ở phía trên ngoài của ngực và đường dưới vú. Các nốt có thể xem như là một quá trình sinh lý bình thường.

1.1.3 Phương pháp đánh giá khối u vú

Có ba bước đánh giá khối u vú bao gồm khám lâm sàng, xét nghiệm hình ảnh và mô bệnh học.

Nó được xem là tiêu chuẩn vàng cho việc đánh giá toàn bộ bệnh nhân có triệu chứng về vú.

Nếu xét riêng từng bước đánh giá thì mỗi bước đều có một tỷ lệ âm tính giả đáng kể và không bước nào của ba bước đánh giá có độ nhạy, độ đặc hiệu đạt 100%.

Khi tiến hành đầy đủ ba bước đánh giá ta thấy rằng những chẩn đoán đó chính xác 100%. Nó thường được chấp nhận rằng trên 95% tổn thương vú ác tính sờ thấy có thể được chẩn đoán bằng cách này. Khi tất cả các khâu của ba bước đánh giá gợi ý đó là u lành tính, một loạt kết quả báo cáo rằng tỉ lệ âm tính giả khoảng 0,1 - 0,7%, tỷ lệ dương tính giả là khoảng 0,4%.

1.2 Chẩn đoán

1.2.1 Đánh giá lâm sàng

Đây là bước đầu tiên, bao gồm hỏi tiền sử và khám lâm sàng.

1.2.2 Tiền sử

Tiền sử của bệnh nhân là quan trọng, cần hỏi kỹ:

Tuổi: một phụ nữ trẻ có khối u thường là lành tính. Với phụ nữ dưới 25 tuổi, thì khả năng ung thư vú là khoảng 1/299-1/700. Tuy nhiên, khi tuổi càng tăng (trên 40 tuổi), thì tỷ lệ u lành tính giảm và tất cả các bất thường ở nhóm phụ nữ này cần được quan tâm hơn. Và từ 70 tuổi trở lên, 3/4 khối u đánh giá bằng mô bệnh học là ác tính.

Tiền sử ung thư vú là yếu tố nguy cơ cho sự tái phát hoặc một u nguyên phát mới ở vú bên đối diện. Phụ nữ được điều trị với phẫu thuật bảo tồn vú, tỷ lệ này là 1 - 2% mỗi năm trên nguy cơ suốt đời.

Tiền sử có khối tăng sản không điển hình, tiền sử gia đình có người ung thư vú, hoặc các yếu tố nguy cơ khác gây ung thư nên được tìm kiếm.

Chấn thương vú gần đây, thai kì, cho con bú và các triệu chứng liên quan cũng là thông tin quan trọng để tìm nguyên nhân khối u vú.s

1.2.3 Khám vú

Độ chính xác của khám vú bị hạn chế. Tuy nhiên, đây là bước đầu tiên để phát hiện, đồng thời góp phần vào việc định hướng khối u đó là lành tính hay ác tính. Khám vú có thể phát hiện ra 44% trường hợp ung thư, trong số đó có đến 29% sẽ bị bỏ qua bởi chụp nhũ ảnh.

Nhìn chung, đặc điểm khối u lành tính là không làm biến đổi da, mềm, di động và có giới hạn rõ. Khối u ác tính thì ngược lại, chắc, không di động và không có giới hạn rõ. Lưu ý rằng, một khối u di động có thể là ung thư và không phải khối u cố định nào cũng đều là ung thư.

Khám để phát hiện tình trạng nhiễm trùng tuyến vú, như viêm vú nhiễm trùng (được đặc trưng bởi các dấu hiệu viêm). Tuy nhiên, các triệu chứng tương tự có thể xuất hiện ở những bệnh nhân với ung thư vú kèm theo viêm vú. Do đó cần chú ý khi đánh giá bệnh nhân nhiễm trùng vú có các dấu hiệu nghi ngờ.

Một mình khám lâm sàng thì không thể xác định được khối u đó lành tính hay ác tính. Ví dụ như nang vú không thể phân biệt được với khối u đặc, dấu hiệu của ung thư là không thể phân biệt được. Thậm chí đối với người khám có kinh nghiệm tỷ lệ sai lệch vẫn là rất lớn. Ước tính sự chính xác là 60 - 85%.

1.3 Xét nghiệm hình ảnh

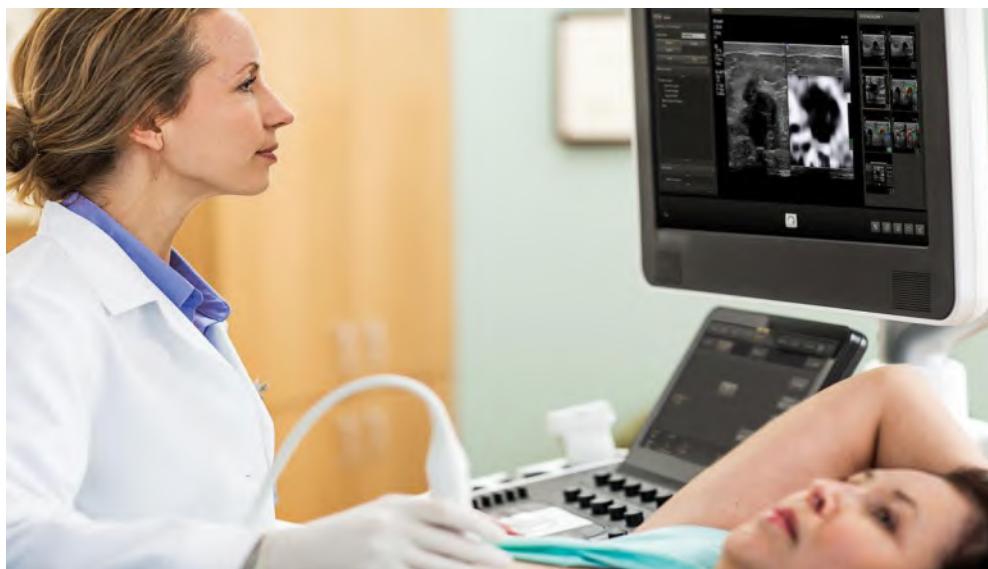
Xét nghiệm hình ảnh luôn được thực hiện trước khi làm mô bệnh học. Mức độ chính xác của chẩn đoán hình ảnh trong việc xác định một khối u phụ thuộc vào tuổi, yếu tố nguy cơ và mức độ nghi ngờ lâm sàng. Nhìn chung, chụp nhũ ảnh được chỉ định cho phụ nữ trên 35 tuổi, còn siêu âm vú sử dụng tốt hơn cho bệnh nhân dưới 35 tuổi, bởi vì siêu âm là xét nghiệm rẻ tiền, không xâm nhập, không gây bức xạ nên thường dùng để tầm soát cho phụ nữ trẻ, là những đối tượng có nguy cơ ung thư vú thấp, còn đối với phụ nữ trên 35 tuổi thì nguy cơ ung thư sẽ tăng lên, do đó chụp nhũ ảnh sẽ phát hiện sớm và tốt hơn nếu có tổn thương tại vú.Những phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác như MRI thì sử dụng một cách chọn lọc.

Trong trường hợp có các khối u ác tính tiềm tàng thì chẩn đoán hình ảnh rất hữu ích để xác định giai đoạn khối của khối u, đồng thời giúp xác định các khối u không rõ giới hạn mà việc khám lâm sàng không thể đánh giá được. Những phát hiện này có thể giúp thay đổi phương pháp điều trị, đặc biệt là lựa chọn phương thức điều trị tại chỗ.

1.3.1 Siêu âm

Siêu âm là một công cụ rất hữu ích để đánh giá khối u, được sử dụng rộng rãi, nhanh chóng, là xét nghiệm không xâm nhập và ít tổn kém. Ưu điểm chính của siêu âm là phân biệt rõ giữa một khối u đặc với một khối u dạng nang. Siêu âm có thể phát hiện các thương tổn dạng nang có kích thước từ 2 mm trở lên với độ đặc hiệu lên tới 98%.

Siêu âm có độ nhạy cao hơn chụp nhũ ảnh trong việc phát hiện tổn thương ở phụ nữ có mô vú dày. Trong trường hợp này, nó được sử dụng như một phương tiện hỗ trợ cho chụp nhũ ảnh giúp làm tăng mức độ chính xác lên 7,4%. Với những tổn thương đặc khám thấy trên lâm sàng thì độ đặc hiệu của siêu âm cao hơn chụp nhũ ảnh (97% so với 89%). Siêu âm là một phương tiện hỗ trợ trong trường hợp khám lâm sàng nghi ngờ, chụp nhũ ảnh bình thường. Siêu âm được sử dụng để đánh giá những tổn thương không rõ ràng trên phim chụp nhũ ảnh; hướng dẫn sinh thiết và theo dõi những tổn thương lành tính như u xơ vú. Tuy nhiên, các nhà phẫu thuật không dựa vào siêu âm vì độ nhạy thấp hơn chụp nhũ ảnh.

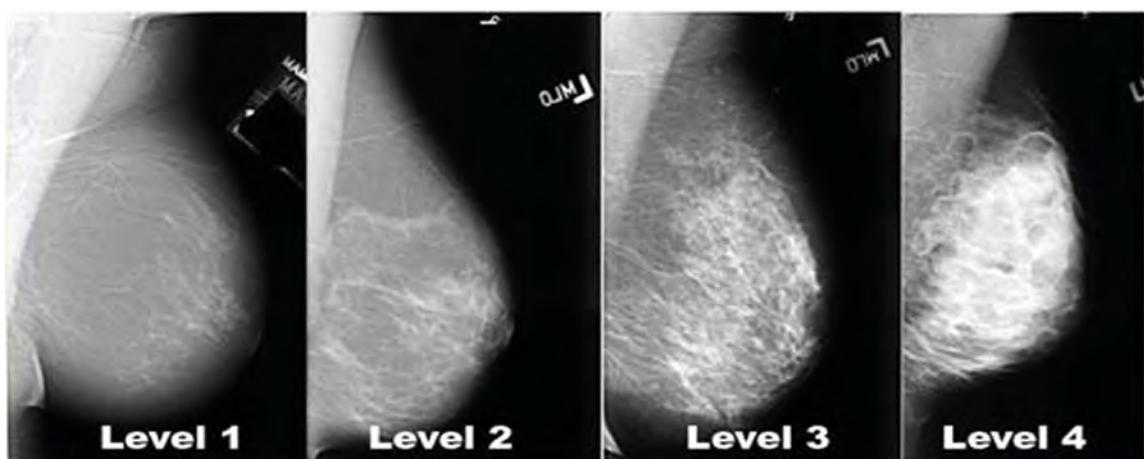


Hình 1.1 Siêu âm tuyến vú

1.3.2 Chụp nhũ ảnh

Chụp nhũ ảnh là một xét nghiệm thiết yếu cần trong việc đánh giá những khối u sờ được trên lâm sàng. Nó giúp xác định đặc điểm và sự lan rộng của khối u vú, đồng thời đánh giá được cả những tổn thương ở sâu mà lâm sàng ko thấy được. Ở những trường hợp ác tính, ung thư đa ổ, khối u ở cả 2 vú cùng lúc thường hiếm gặp, khoảng 3%, nhưng trong trường hợp này khoảng 65% được phát hiện nhờ nhũ ảnh.

Chẩn đoán bằng chụp nhũ ảnh yêu cầu một màng tối đặt trên vị trí nghi ngờ tổn thương để chắc chắn sự tương đồng giữa lâm sàng và các bất thường trên phim chụp nhũ ảnh. Mỗi vú về mặt hình ảnh được chia thành 3 mặt phẳng: mặt phẳng đứng dọc, mặt cắt nghiêng, và mặt cắt ngang.



Hình 1.2 Khảo sát bất thường tuyến vú bằng phương pháp chụp nhũ ảnh

Độ nhạy của chẩn đoán chụp nhũ ảnh là khoảng 90% và độ đặc hiệu lên tới 88%. Tỷ lệ âm tính giả từ 8 - 10%. Khoảng 1 - 3% phụ nữ có dấu hiệu nghi ngờ trên lâm sàng, nhưng chụp nhũ ảnh và siêu âm vú bình thường vẫn có khả năng ung thư vú. Vì vậy, một khối u được phát hiện trên lâm sàng, xét nghiệm hình ảnh bình thường vẫn cần phải theo dõi tiếp.

Độ nhạy của chụp nhũ ảnh giảm trong trường hợp mô vú dày, che lấp tổn thương. Tỉ lệ âm tính giả tăng lên nếu phương tiện kỹ thuật lạc hậu, phát hiện không đầy đủ khối u hoặc đọc kết quả sai từ bác sĩ.

Với những phụ nữ < 35 tuổi, nếu kết quả của đánh giá ban đầu gợi ý khối u ác tính, chụp nhũ ảnh sẽ được chỉ định để đánh giá mức độ của bệnh.

1.3.3 Chụp nhũ ảnh kỹ thuật số

Kỹ thuật này cho hình ảnh rõ ràng và chuyển thành tín hiệu điện tử. Kỹ thuật chụp nhũ ảnh kỹ thuật số có khả năng biến đổi độ tương phản và độ sáng từ đó sẽ cho phép xác định tổn thương là lành tính hay ác tính.

Tỷ lệ phát hiện ung thư tương đương với kỹ thuật chụp nhũ ảnh thông thường. Ưu điểm của chụp nhũ ảnh kỹ thuật số bao gồm chất lượng hình ảnh tốt hơn, ít sai sót, **liều tia xạ trung bình thấp, dễ lưu trữ**.

1.3.4 Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Với độ phân giải cao, độ tương phản rõ ràng thì MRI gần đây được xem như là phương thức rất nhạy để phát hiện ung thư vú.

Độ nhạy cao (khoảng 98%), làm cho MRI hữu ích trong những tình huống lâm sàng cụ thể, chẳng hạn như đánh giá bệnh nhân cấy ghép vú, phát hiện tái phát tại chỗ sau khi điều trị bảo tồn vú và phát hiện đa khồi u. Tuy nhiên, độ đặc hiệu vừa phải chỉ khoảng 47 - 67%.

Kỹ thuật này không thường dùng trong việc đánh giá một khồi u vùng vú. Trong một số trường hợp nó có thể xác định mức độ xâm lấn của khồi u vào cơ và da.

1.4. Mô bệnh học

1.4.1 Sinh thiết mô

Chỉ định sinh thiết dựa trên sự đánh giá lâm sàng khồi u, chứ không phụ thuộc vào các kết quả chẩn đoán hình ảnh vì tất cả các xét nghiệm này đều có một tỉ lệ âm tính giả nhất định. Các chuyên gia chưa thống nhất việc: liệu có phải tất cả các khồi u đều đặt ra yêu cầu phải chẩn đoán mô bệnh học hay không: một số ủng hộ quan điểm này, trong khi các chuyên gia khác đề nghị chỉ cần theo dõi lâm sàng cho những phụ nữ trẻ có khồi u mà mức độ nghi ngờ thấp qua thăm khám lâm sàng hoặc các xét nghiệm hình ảnh .

Sinh thiết sau mổ vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá bản chất mô bệnh học của bất kì bất thường nào của tuyến vú. Tuy nhiên trước khi chỉ định phẫu thuật cho bệnh nhân thì nên thực hiện các kỹ thuật sinh thiết qua da (chọc hút tế bào bằng kim nhỏ hoặc sinh thiết kim lấy lõi) dù tổn thương là lành tính hay ác tính. Những kỹ thuật sinh thiết không xâm lấn thường được hỗ trợ bởi các kỹ thuật hình ảnh (siêu

âm, chụp nhũ ảnh). Thực hiện sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm sẽ làm giảm đáng kể tỉ lệ âm tính giả.

Kỹ thuật sinh thiết kim định vị không gian sử dụng X-quang tuyến vú để xác định vùng bất thường. Phương pháp này sử dụng hình ảnh X-quang được chụp dưới nhiều góc độ khác nhau để xác định vị trí nghi ngờ, có thể rõ ràng hoặc không rõ ràng, từ đó cho phép bác sĩ X-quang thực hiện sinh thiết lõi.

Tuy nhiên khi kỹ thuật sinh thiết qua da cho kết quả là lành tính mà lâm sàng hoặc X-quang không phù hợp thì các bác sĩ lâm sàng cần có sự linh động trong chẩn đoán.

1.4.2 Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNAC: Fine-needle aspiration cytology)

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là một kỹ thuật đơn giản, nhanh chóng, không đau, bằng cách sử dụng ống tiêm 10 ml gắn với kim cỡ 23 dưới áp lực âm để hút mẫu bệnh phẩm. Nó phù hợp cho phụ nữ ở mọi lứa tuổi, không cần gây tê tại chỗ, có thể thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm hoặc không.

Kỹ thuật này nếu được thực hiện bởi các bác sĩ chuyên khoa thì có tỉ lệ chẩn đoán chính xác cao (từ 89 - 98%). Các nghiên cứu đã chứng minh được độ nhạy của FNAC là 87%, độ đặc hiệu là 99.5%.



Hình 1.3 Kỹ thuật chọc hút bằng kim nhỏ.

Một lợi ích đặc biệt của FNAC là đánh giá một cách đầy đủ và ngay lập tức mẫu xét nghiệm để thực hiện chẩn đoán tại các phòng khám, làm giảm tỉ lệ không chẩn đoán được do lấy mẫu không đầy đủ. FNAC cũng hữu ích trong các trường

hợp tồn thương ở vị trí sâu không tới gần được hoặc không an toàn cho việc sinh thiết lõi. Và nó cũng là một phương pháp điều trị đối với những khối u dạng nang có thể sờ thấy được trên lâm sàng.

Tuy nhiên phương pháp này phụ thuộc vào trình độ của người làm, phải được đào tạo về bệnh học, và tỉ lệ âm tính giả là 9.6%. Hạn chế của kỹ thuật này là không phân biệt được ung thư có xâm lấn và không xâm lấn.

Một nhược điểm nữa của phương pháp này là khi đánh giá khối u trong quá trình mang thai thì có độ nhạy thấp vì hình thái tế bào học trong quá trình mang thai và cho con bú là không đặc trưng.

Khi nào FNAC được chỉ định?

Dùng để chẩn đoán nhanh các khối u cục có thể sờ thấy trên lâm sàng, mặc dù nó không đủ cơ sở để điều trị. Đây là hình thức sinh thiết thường được dùng cho các thương tổn nghi ngờ lành tính dựa vào đánh giá lâm sàng ví dụ u xơ tuyến vú. Kỹ thuật này có thể giúp phân loại bệnh nhân là cần điều trị bảo tồn hay cần phẫu thuật. Nó cũng giúp theo dõi những tổn thương được xác định là lành tính dựa trên kết quả của xét nghiệm sinh thiết kim lõi. FNAC cũng dùng để chẩn đoán và điều trị trong những trường hợp u nang tuyến vú đơn giản.

Nó cũng hữu ích trong chẩn đoán hạch nách bất thường ở bệnh nhân ung thư vú. Theo các báo cáo thì độ nhạy của kỹ thuật này là >95% trong việc phát hiện sự di căn của các khối u ác tính.

1.4.3 Sinh thiết lõi kim (CNB: Core needle biopsy)

Phương pháp này cho phép chẩn đoán mô bệnh học của một tổn thương rắn bằng cách dùng kim 14 hoặc kim sinh thiết lõi tự động. Phương pháp sinh thiết lõi kim có độ nhạy 80 - 95% và độ đặc hiệu 85 - 100%. Độ nhạy tăng lên khi kỹ thuật được thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm (99% ở những tổn thương có thể sờ thấy được và 93% ở những tổn thương không sờ thấy được) và khi tiến hành với nhiều lõi. Để đạt được độ chính xác cao hơn thì người ta khuyến cáo nên dùng ít nhất 4 - 5 lõi: lõi đầu tiên lấy mẫu ở trung tâm của tổn thương, các lõi còn lại lấy mẫu ở 4 góc phần của tổn thương. Điều này sẽ làm tăng độ nhạy của kỹ thuật từ 81% lên 95 - 100% (trường hợp sử dụng 2 lõi).

CNB có thể bổ sung nhiều thiếu sót của FNAC, nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Trong ung thư vú, nó cho phép phân loại

chính xác mô bệnh học của tổn thương, xác định sự xâm lấn và cần thiết cho việc tiên lượng.

Khi nào CNB được chỉ định?

Trước tiên để chẩn đoán một khối nghi ngờ vì nó cung cấp đầy đủ mẫu mô bệnh phẩm để chẩn đoán xác định và chỉ định thực hiện những test cần thiết khác như cấu trúc mô, nhuộm IHC.

Với những tổn thương có thể sờ thấy được, CNB giúp chẩn đoán mô bệnh học và giúp tiên lượng cho kế hoạch quản lý và điều trị trong tương lai.

Với những tổn thương chỉ phát hiện nhờ X-quang thì CNB được tin dùng hơn.

1.4.4 Sinh thiết cắt bỏ

Còn được gọi là cắt bỏ khối u, có nghĩa là cắt bỏ toàn bộ khối tổn thương sát với mô lành nhằm mục đích chẩn đoán và điều trị. Kĩ thuật này được thực hiện trong phòng mổ, bệnh nhân phải được gây mê tại chỗ. Với sự tiến bộ của các phương tiện chẩn đoán thì chỉ định cho kĩ thuật sinh thiết cắt bỏ ngày càng hạn chế.

1.4.5 Sinh thiết rạch

Kĩ thuật sinh thiết rạch có nghĩa là loại bỏ một phần tổn thương để tiến hành chẩn đoán mô học, hiện tại chỉ định của nó là rất hạn chế. Nếu sau khi thực hiện ít nhất 2 lần kĩ thuật sinh thiết lõi (trong đó có 1 lần thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm) mà vẫn không chẩn đoán được hoặc một tổn thương quá lớn để thực hiện kĩ thuật sinh thiết cắt bỏ thì chỉ định sinh thiết rạch sẽ được đặt ra.

1.5 Phân loại BI-RADS

BI-RADS (Breast Imaging, Reporting And Data System) là hệ thống phân loại được các bác sĩ X-quang sử dụng khi đưa ra kết quả chụp nhũ ảnh. Khi đọc kết quả chụp nhũ ảnh bác sĩ X-quang sẽ phân loại BI-RADS từ 0 đến 6:

BI-RADS 0: chưa có đủ thông tin để đánh giá kết quả nhũ ảnh của bệnh nhân, do đó cần có thêm những thăm dò bổ sung để hoàn thiện việc chẩn đoán, ví dụ chụp thêm phim ở những tư thế khác hoặc siêu âm vú. Những thông tin bổ sung này là cần thiết để đưa ra kết luận.

BI-RADS 1: kết quả nhũ ảnh âm tính (nghĩa là không có ung thư), tuy nhiên nên tiếp tục tầm soát ung thư vú định kỳ.

BI-RADS 2: kết quả nhũ ảnh bình thường (nghĩa là không có ung thư) nhưng có bất thường khác (ví dụ nang vú, nốt vôi hóa, nang dầu, u xơ tuyến vú...). Trường hợp này cũng nên tiếp tục tầm soát ung thư vú định kì.

BI-RADS3:tổn thương trên nhũ ảnh có thể là lành tính, nhưng cần chụp lại nhũ ảnh trong 6 tháng. Nguy cơ ung thư vú xấp xỉ 2% nếu thuộc nhóm phân loại này.

BI-RADS 4: có tổn thương bất thường nghi ngờ trên nhũ ảnh, với tỉ lệ xấp xỉ 23% đến 34% khả năng là ung thư vú. Chỉ định tiếp theo là làm sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học.

BI-RADS 5: bất thường trên nhũ ảnh rất nghi ngờ, với tỉ lệ ung thư vú là 95%. Với nhóm phân loại này cũng cần phải được làm sinh thiết vú để chẩn đoán.

BI-RADS 6: bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư trước đó.

Từ kết quả của phân loại BI-RADS sẽ giúp bác sĩ và bệnh nhân có hướng theo dõi và xử trí tiếp theo một cách thích hợp nhất.

II. ĐIỀU TRỊ

2.1 U nang

Tiến hành chọc hút dịch nang. Nếu trong dịch không có máu và khối u không xuất hiện lại thì không cần phải kiểm tra tế bào học vì khả năng ác tính là thấp. Hơn nữa việc phát hiện các tế bào không điển hình khi kiểm tra tế bào học dịch trong u nang cũng không phải là hiếm, điều này sẽ dẫn đến một tình huống khó xử trên lâm sàng đó là hình ảnh học và xét nghiệm dịch nang cho kết quả bình thường nhưng kết quả tế bào học lại yêu cầu tiến hành sinh thiết.

Nghiên cứu cho thấy rằng khi đánh giá dịch hút ra từ các u nang (trường hợp không có máu) cho kết quả âm tính thì vẫn có tỉ lệ 25% tìm thấy tế bào không điển hình khi tiến hành xét nghiệm tế bào học đối với mẫu dịch đó. Kiểm tra tế bào học thường quy cho dịch nang không mang lại hiệu quả về chi phí, sinh thiết một cách không cần thiết và không loại bỏ được sự cần thiết của việc theo dõi diễn tiến lâm sàng.

Dịch nang có lẫn máu hoặc nang không biến mất sau khi chọc hút dịch hoặc u nang tái phát sau 4 - 6 tuần đều có thể là một dấu hiệu bệnh lý của u nang, có thể đó là một tổn thương lành tính hoặc ác tính. Những trường hợp này đều phải phẫu thuật cắt bỏ u nang.

2.2 Khối u rắn chắc

Việc điều trị một khối u rắn chắc phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng và tuổi bệnh nhân.

Nếu sau khi thực hiện ba bước đánh giá khối u vú, tổn thương được chẩn đoán là lành tính, chỉ định tiếp theo có thể là phẫu thuật cắt bỏ hoặc theo dõi. Với một khối u rắn chắc vùng vú lành tính thì không cần thiết tất cả đều phải cắt bỏ, lựa chọn điều trị bảo tồn hay phẫu thuật dựa trên bản chất mô học của tổn thương và yêu cầu của bệnh nhân.

Bệnh nhân nên được tái khám mỗi 3 - 4 tháng một lần, để kiểm tra sự thay đổi kích thước của khối u và nên so sánh với kích thước ở lần thăm khám trước. Việc kiểm tra này nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc đánh giá các khối u tuyến vú.

Nếu phát hiện là ung thư thì bệnh nhân nên được điều trị và quản lý một cách phối hợp giữa các chuyên khoa.

Phát hiện sớm là cách tốt nhất để điều trị thành công!

Tóm lại:

- *Ở phụ nữ khi một khối u ở vú có thể sờ thấy thì đó là một tổn thương nghiêm trọng.*
- *Tất cả các tổn thương có thể sờ thấy cần phải được đánh giá.*
- *Ba bước đánh giá là một chiến lược hiệu quả trong việc quản lý các khối u vú.*
- *Bước đầu tiên là để xác nhận sự hiện diện của một khối rời rạc.*
- *Mục tiêu tiếp theo là để phân biệt u nang đơn giản và một khối tổn thương rắn.*

TRÁNH THAI BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHO BÚ VÔ KINH

I. GIỚI THIỆU:

Sau khi sinh, người mẹ thường được tư vấn chỉ nên mang thai lại sau khoảng 03 năm để đảm bảo có thể chăm sóc tốt cho con và bảo vệ sức khỏe người mẹ. Vì vậy, tránh thai sau sinh luôn là vấn đề được các bà mẹ quan tâm. Có nhiều biện pháp tránh thai, nhưng đối với người mẹ sau sinh, “ CHO BÚ VÔ KINH” là phương pháp được khuyến khích ở các nước đang phát triển.

II. CƠ SỞ KHOA HỌC CỦA PHƯƠNG PHÁP BÚ VÔ KINH

2.1 Vai trò của các hormone sinh dục trong chu kỳ kinh nguyệt

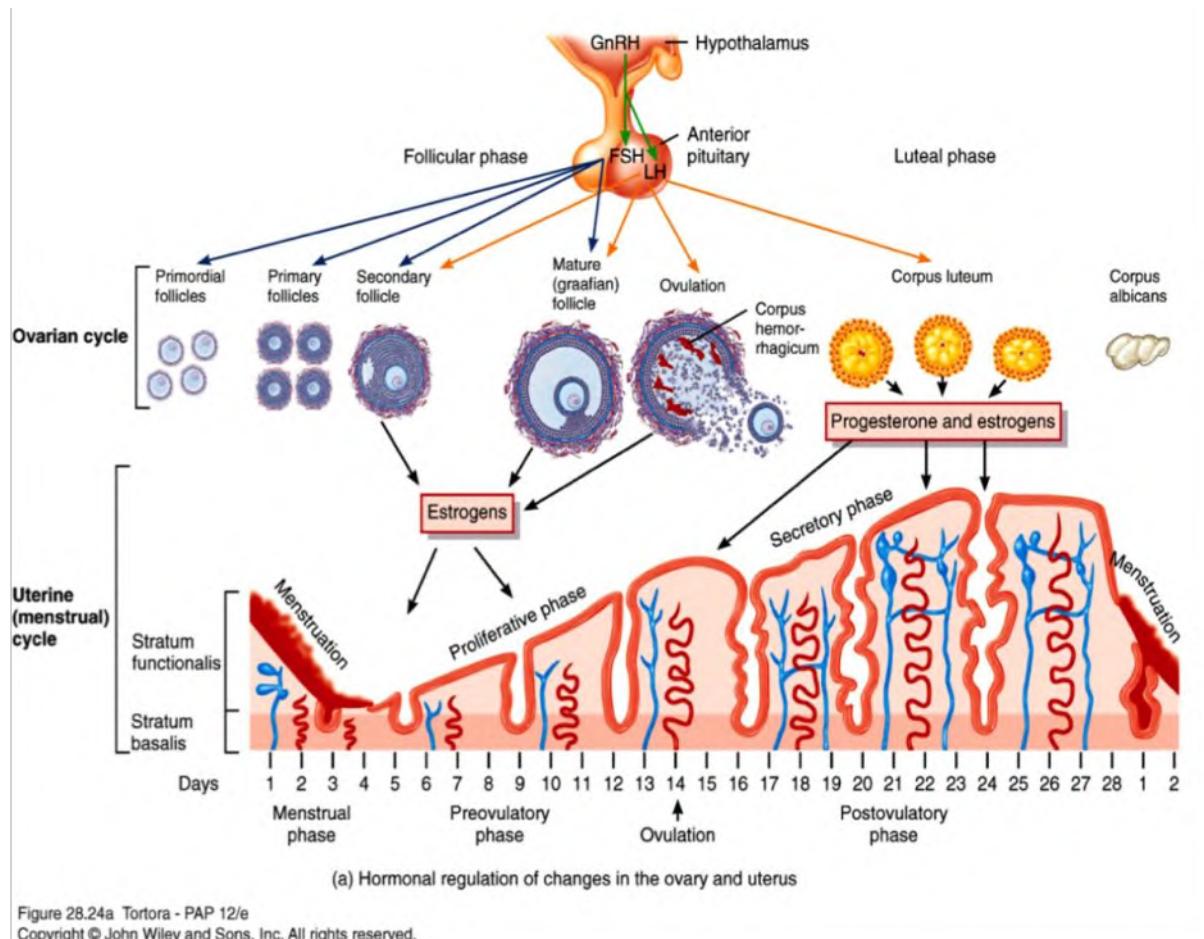
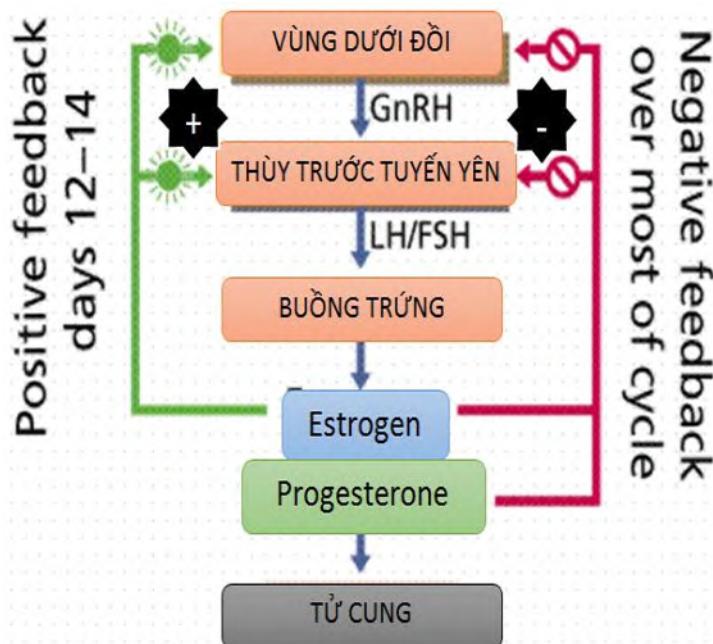


Figure 28.24a. Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Hình 2.1 Các hormone sinh dục trong chu kỳ kinh nguyệt

Chu kì tử cung và chu kì buồng trứng được điều khiển bởi GnRH của vùng dưới đồi:

- GnRH: kích thích giải phóng các hormone FSH và LH của thùy trước tuyến yên.
- FSH: kích thích phát triển các nang trứng và khởi đầu việc bài tiết estrogen của các nang trứng.
- LH: kích thích cho các nang trứng phát triển thêm, tăng cường bài tiết estrogen, điều khiển quá trình rụng trứng, tạo thành hoàng thể và kích thích bài tiết progesteron, estrogen, relaxin và inhibin từ tổ chức này.



Hình 2.2 Trục Hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng

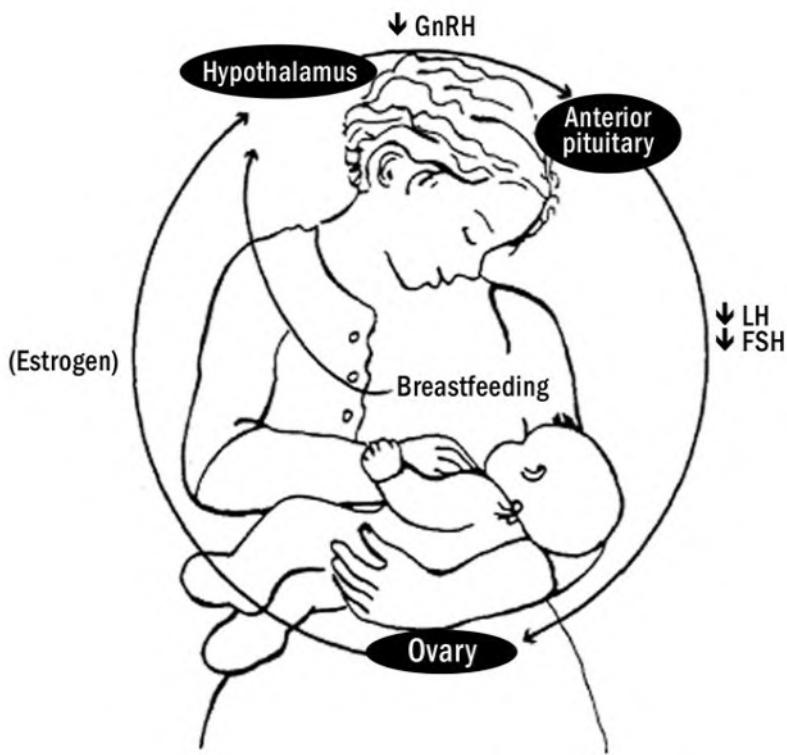
- Estrogen: nồng độ trung bình của các estrogen trong máu sẽ ức chế vùng dưới đồi giải phóng GnRH từ đó ức chế tuyến yên giải phóng FSH, LH gây ức chế rụng trứng, vào ngày thứ 12-14 của chu kỳ, nồng độ cao estrogen feedback dương dẫn đến tăng LH kích thích trứng rụng.

- Progesteron: nồng độ cao progesteron cũng ức chế bài tiết GnRH và LH.

2.2 Cơ sở của phương pháp

Có 2 quan điểm:

2.2.1 Theo USAID:



Hình 2.2 Cơ sở khoa học phương pháp bú vú kinh.

- Khi trẻ bú sẽ kích thích núm vú mẹ, trẻ sẽ ép và cọ vào đầu vú mẹ bằng nướu răng và vòm miệng của mình, gây áp lực hay kích thích cơ học cho núm vú.
- Việc kích thích núm vú sẽ gửi tín hiệu đến não của người mẹ gây ra 1 tín hiệu thần kinh đến tuyến yên - tuyến sản xuất và bài tiết hormone liên quan đến nhiều quá trình, trong đó có quá trình rụng trứng.

- Tín hiệu này làm gián đoạn sự sản xuất hormone kích thích buồng trứng.

Kết quả:

Tuyến yên tăng sản xuất prolactin làm ức chế sự bài tiết bình thường của GnRH ở vùng dưới đồi. Khi GnRH giảm dẫn đến giảm sản xuất FSH và LH ở tuyến yên. Giảm FSH dẫn đến ngăn cản sự trưởng thành của trứng. Giảm LH dẫn đến ức chế trứng chín rụng.

Do đó, trứng sẽ không thể thụ tinh nếu người mẹ quan hệ tình dục trong giai đoạn này.

2.2.2 Theo Hội nghiên cứu khoa học hàn lâm New York (ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES)

Cho con bú làm trì hoãn việc có kinh trở lại bằng cách làm gián đoạn tiết GnRH từ vùng dưới đồi, do đó làm giảm LH của tuyến yên. Nồng độ FSH trong huyết tương trong thời gian cho con bú vẫn đủ để trứng trưởng thành nhưng tín hiệu của LH không đủ nên làm giảm sự sản xuất estradiol ở những nang trứng này. Khi trứng trưởng thành, *nồng độ Estradiol không tăng đủ để feedback dương tính tại thời điểm trước rụng trứng nên LH không đủ để trứng chín và rụng*. Theo nghiên cứu này, cơ chế làm giảm GnRH thông qua việc cho con bú vẫn chưa rõ, không có sự liên quan rõ ràng với Prolactin, Dopamin hoặc những Opiate mặc dù sự kết hợp các yếu tố trên có thể góp phần dẫn đến tình trạng này.

III. CHỈ ĐỊNH

Áp dụng cho phụ nữ sau sinh có đầy đủ 3 tiêu chí:

1.Chưa có kinh trở lại sau khi sinh (chảy máu trong 2 tháng đầu sau sinh không được xem là kinh nguyệt).

2.Trẻ được cho bú sữa mẹ hoàn toàn (không dùng thêm bất kì chất lỏng hay thức ăn nào khác, trừ vacxin, vitamin, thuốc), cho bú theo nhu cầu, cả ngày lẫn đêm, cho bú cả khi trẻ hoặc mẹ bị ốm.

3.Trẻ dưới 6 tháng tuổi.

→Nếu có một trong các tiêu chí trên thay đổi, người phụ nữ không nên sử dụng phương pháp tránh thai cho bú vô kinh nữa mà nên chuyển sang dùng các biện pháp tránh thai khác.

IV. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

4.1 Chống chỉ định tuyệt đối

- Mẹ đang sử dụng *những loại thuốc chống chỉ định cho con bú* như: các loại thuốc chống đông, chống chuyển hóa, bromocriptin, corticosteroid liều cao, cyclosporin, ergotamin, lithium, thuốc trầm cảm và thuốc có đồng vị phóng xạ.

- *Những tình trạng của bé ảnh hưởng đến việc cho bú* như: bé có dị tật vùng miệng, hầu - họng, bé non tháng hoặc nhỏ so với tuổi thai cần chăm sóc đặc biệt, bé bị một số tình trạng rối loạn chuyển hóa.

4.2 Chống chỉ định tương đối

- Mẹ bị bệnh tim nặng.
- Mẹ bị bệnh lao phổi đang tiến triển.
- Mẹ nhiễm HIV: bà mẹ HIV(+) hoặc AIDS hoặc đang điều trị thuốc kháng virus.

V. CÁCH THỰC HIỆN

- Cho bú thường xuyên: bú theo nhu cầu của trẻ, khoảng 8 – 10 lần/ngày và ít nhất 01 lần trong đêm. Ban ngày, khoảng cách giữa hai lần bú liên tiếp không quá 4 giờ, ban đêm không quá 6 giờ.

- Sữa mẹ là nguồn cung cấp dinh dưỡng duy nhất cho trẻ, không cho trẻ ăn thêm bất kỳ loại thức ăn hay thức uống nào (kể cả nước lọc).

VI. ƯU ĐIỂM

- Đơn giản, dễ thực hiện, không cần sự giám sát của nhân viên y tế.
- An toàn cho người mẹ và trẻ.
- Không có tác dụng phụ.
- Giảm chảy máu sau sinh.
- Tăng cường tình cảm mẹ con.

VII. NHƯỢC ĐIỂM

- Chỉ có tác dụng trong vòng 06 tháng.
- Dễ thất bại nếu không tuân thủ đúng cách thực hiện (xem lại phần V).

BIỆN PHÁP TRÁNH THAI KHẨN CẤP

I. GIỚI THIỆU

Một nửa các trường hợp mang thai ở Hoa Kỳ là mang thai ngoài ý muốn do vậy các biện pháp tránh thai khẩn cấp là cơ hội cuối cùng để tránh sự việc mang thai sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai. Mặc dù nó không bảo vệ chúng ta khỏi các bệnh lây qua đường tình dục, nhưng lại có tác dụng tránh thai trong những trường hợp thất bại với những biện pháp tránh thai đã dùng như rách, tuột bao cao su....

Biện pháp tránh thai khẩn cấp bao gồm dùng thuốc hoặc dụng cụ một cách khẩn cấp để ngăn ngừa sự có thai sau khi giao hợp không được bảo vệ (kể cả bị xâm hại tình dục) hoặc thất bại với những biện pháp tránh thai đã dùng (bao cao su bị rách, tuột, xuất tinh ngoài âm đạo thất bại).

Biện pháp tránh thai khẩn cấp chỉ có tác dụng khi chưa thụ thai, không tác dụng khi đã thụ thai và cơ chế hoạt động khác với các biện pháp phá thai (ngoại trừ thuốc tránh thai khẩn cấp loại kháng progestin).

Các dạng có trên thị trường hiện nay là thuốc tránh thai dạng uống và dụng cụ tử cung chứa đồng.

II. SƠ LƯỢC VỀ QUÁ TRÌNH THỤ TINH-THỤ THAI



Hình 2.1 Thời gian tồn tại của trứng và tinh trùng trong cơ quan sinh dục nữ.

Bảng 2.1 Khả năng có thai tính theo ngày rụng trứng

Ngày giao hợp	Khả năng có thai (%)
3 ngày trước khi rụng trứng	15
1 hoặc 2 ngày trước khi rụng trứng	30
Đúng ngày rụng trứng	12
1 hoặc 2 ngày sau khi rụng trứng	Gần như bằng 0

Theo bảng trên thì khả năng có thai sau giao hợp chưa đến 1/3 cả khi không dùng bất cứ biện pháp tránh thai nào.

III. CHỈ ĐỊNH

Như đã đề cập ở trên, biện pháp tránh thai khẩn cấp được chỉ định cho những phụ nữ có giao hợp gần đây nhưng không được bảo vệ (bao gồm cả bị xâm hại tình dục) hoặc thất bại với các phương pháp tránh thai đang dùng gồm:

- Trong vòng 120 giờ sau khi giao hợp không sử dụng bất kỳ biện pháp tránh thai nào.
- Trong vòng 120 giờ sau khi giao hợp có dùng biện pháp tránh thai nhưng thất bại hoặc dùng không đúng.
- Bao cao su rách, tuột hoặc sử dụng không đúng cách.
- Quên uống 2 viên liên tiếp của viên tránh thai hằng ngày.
- Uống viên tránh thai chỉ có progestin trễ sau 3 giờ.
- Tiêm medroxyprogesterone acetate trễ 2 tuần.
- Đặt không đúng chỗ, rách, nứt hoặc lấy ra sớm mà ngan âm đạo hay mủ cổ tử cung.
- Xuất tinh ngoài âm đạo thất bại.
- Viên thuốc diệt tinh trùng bị tan trước khi giao hợp.
- Tính sai ngày trong biện pháp tránh giao hợp theo chu kỳ kinh nguyệt
- Tuột vòng tránh thai trong tử cung khi giao hợp.

IV. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Các trường hợp suy chức nồng gan và kiểm soát hen kém hiệu quả. Đối với các loại thuốc kháng progestin thì chống chỉ định đối với những bệnh nhân nghi ngờ có thai hoặc biết có thai. Đối với dụng cụ tử cung chứa đồng thì chống chỉ định với nhiễm trùng chậu cấp tính, dị ứng với đồng, nghi ngờ có thai hoặc biết có thai.

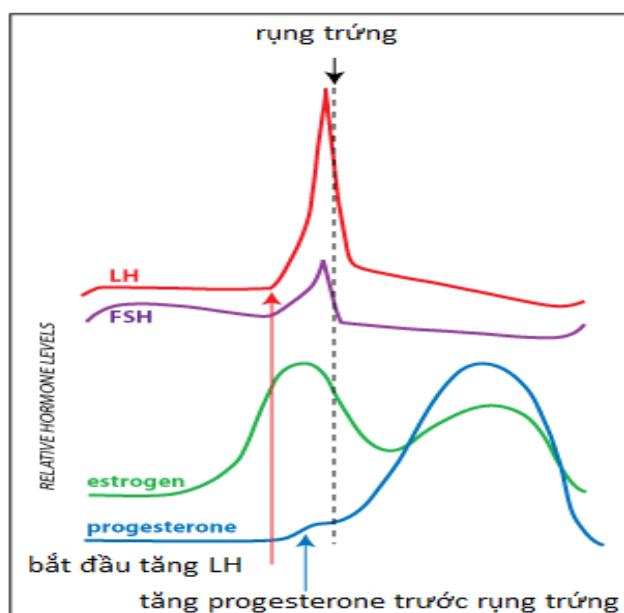
V. CÁC BIỆN PHÁP TRÁNH THAI KHẨN CẤP

Các biện pháp tránh thai khẩn cấp hiện nay đang có là viên tránh thai khẩn cấp dạng uống và dụng cụ tử cung chứa đồng.

5.1 Cơ chế hoạt động

5.1.1 Thuốc ngừa thai khẩn cấp dạng viên (Emergency contraceptive pills-EPCs)

Có 3 loại EPCs: progestin đơn thuần, phối hợp estrogen với progestin và kháng progestin. Cả 3 loại này đều hiện có trên thị trường. EPCs nên được uống càng sớm càng tốt sau khi giao hợp không dùng các biện pháp tránh thai–ít nhất trong vòng 120 giờ sau giao hợp.



Hình 5.1 sự biến đổi nồng độ các hormone trong chu kỳ kinh nguyệt.

Cả 3 loại EPCs đều hoạt động dựa trên cơ chế ức chế sự rụng trứng. Các loại thuốc có chứa progestin sẽ ức chế estradiol, do đó ức chế việc tạo đỉnh LH nên không xảy ra sự rụng trứng. Các loại thuốc có chứa kháng progestin (Ulipristal

acetate) sẽ ức chế hoạt động của progesterone, chú ý rằng progesterone bắt đầu tăng trước khi có đỉnh LH và góp phần làm tăng LH (mũi tên xanh) do đó thuốc tránh thai khẩn cấp chứa kháng progestin sẽ làm giảm tiết LH, sẽ không gây ra đỉnh LH dẫn đến ức chế sự rụng trứng.

Điều này giải thích việc sử dụng EPCs trong nửa đầu của chu kỳ kinh nguyệt trước khi rụng trứng sẽ có hiệu quả. Việc dùng EPCs sau khi rụng trứng không có tác dụng đến sự rụng trứng nhưng tỉ lệ ngừa thai khi dùng EPCs vẫn cao do theo sơ đồ 1 thì sau khi phóng noãn, noãn sẽ chỉ sống được 2 ngày, trong khi đó tinh trùng phải mất khoảng 5 ngày để gặp trứng, do vậy trứng sẽ không gặp được tinh trùng nếu giao hợp sau ngày rụng trứng và sự thụ tinh sẽ không diễn ra. Do vậy mặc dù EPCs không có tác dụng sau rụng trứng nhưng việc dùng EPCs có tỉ lệ tránh thai cao cả khi trước và sau khi rụng trứng.

Một vài nghiên cứu khác chỉ ra rằng EPCs có ảnh hưởng đến nội mạc tử cung, nội mạc vòi trứng-quá đó ức chế quá trình thụ tinh, thụ thai nhưng đều chưa có bằng chứng thuyết phục.

5.1.2 Dụng cụ tử cung

Dụng cụ tử cung ở đây là dụng cụ tử cung chứa đồng, không phải là dụng cụ tử cung chứa progestin phong thích chậm vì nó sẽ không có tác dụng trong trường hợp tránh thai khẩn cấp.

Dụng cụ tử cung chứa đồng hoạt động dựa trên những cơ chế sau:

- Thay đổi chất nhầy ở cổ tử cung qua đó ức chế tinh trùng di chuyển.
- Tạo nên 1 quá trình viêm mạn tính làm thay đổi nội mạc tử cung và vòi trứng do đó gây diệt tinh trùng, ức chế thụ tinh và thụ thai.
- Làm mỏng và teo tuyến ở nội mạc do vậy ức chế sự thụ thai.

5.2 Hướng dẫn sử dụng

5.2.1 Thời gian

Dùng thuốc sớm nhất có thể.

Bảng 5.1 hiệu quả ngừa thai theo thời gian của thuốc tránh thai khẩn cấp

Thời gian	Cơ hội có thai
1 ngày sau giao hợp	1/1000
2 ngày sau giao hợp	1/120
3 ngày sau giao hợp	1/54

Trong trường hợp nghi ngờ đã có thai, việc sử dụng loại progestin đơn thuần, phối hợp estrogen với progestin không ảnh hưởng đến thai nhi, nhưng loại kháng progestin và dụng cụ tử cung cần yêu cầu kiểm tra có thai hay không mới sử dụng vì có thể ảnh hưởng đến thai nhi.

5.2.2 Liều dùng

Bảng 5.2 Liều lượng của 1 số biện pháp tránh thai khẩn cấp

Phương pháp	Liều lượng	Kết quả
Chỉ có progestin (Levonorgestrel).	1.5 mg liều duy nhất hoặc 2 liều 0.75 mg cách nhau 12 giờ.	59 - 94 %
Ostrogen cộng progestin (Yuzpe).	100 đến 120 micrograms ethinyl estradiol cộng 500 đến 600 micrograms levonorgestrel trong mỗi liều, 2 liều, cách nhau 12 giờ.	47 - 89 %
Kháng progestin (Ulipristal).	Liều duy nhất 30 mg.	98 - 99%
Kháng progestin (Mifepristone).	Liều duy nhất 600 mg.	99 - 100%
Vòng tránh thai chứa đồng.	Chèn vào tử cung trong vòng 120 giờ sau giao hợp.	Ít nhất 99%

5.2.3 Tác dụng phụ

Không có tác dụng phụ nguy hiểm đến tính mạng liên quan đến thuốc ngừa thai khẩn cấp.

Thường hay gặp nhất là buồn nôn và nôn. Dùng thêm thuốc chống nôn (Meclizine 50 mg), nhất là đối với loại progestin kết hợp estrogen.

5.2.4 Thêm liều

Nếu có giao hợp sau khi dùng thuốc tránh thai khẩn cấp có thể thêm 1 liều tương tự như lần đầu.

Nếu nôn trong vòng 2 giờ sau uống thuốc thì có thể lặp lại liều như lần đầu.

5.2.5 Theo dõi

Nên kiểm tra lại những trường hợp không có kinh nguyệt trở lại sau 3-4 tuần sử dụng các biện pháp tránh thai khẩn cấp hoặc khi có đau bụng hay chảy máu âm đạo bất thường.

VI. KẾT LUẬN

Chỉ định dùng các biện pháp tránh thai khẩn cấp cho những phụ nữ đã quan hệ tình dục không dùng các biện pháp tránh thai hoặc thất bại với các biện pháp đó trong vòng 120 giờ sau giao hợp.

Có những chống chỉ định trong việc dùng các biện pháp tránh thai khẩn cấp như đã nêu ở trên.

Khuyến cáo nên dùng sớm nhất có thể, trong vòng 120 giờ sau giao hợp.

Khuyến khích dùng vòng tránh thai vì hiệu quả hơn. Tuy nhiên vì giá cả cao hơn nhiều nên có thể dùng các loại thuốc tránh thai khẩn cấp dạng uống.

Không yêu cầu bắt buộc phải theo dõi sau khi sử dụng các biện pháp tránh thai khẩn cấp, nhưng đối với những trường hợp sau 3-4 tuần mà không có kinh nguyệt trở lại phải đi kiểm tra để loại trừ việc có thai, thai ngoài tử cung hoặc đối với những trường hợp đau bụng, ra máu âm đạo bất thường.

Có thể lặp lại liều thuốc tránh thai khẩn cấp nếu giao hợp không dùng biện pháp tránh thai sau khi dùng liều đầu hoặc nôn trong vòng 2 giờ sau khi sử dụng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y Tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa*, Nhà xuất bản y học Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2007), “Khám thai – Quản lý thai nghén – Chăm sóc thai nghén”, *Sản Phụ khoa tập 1*, trang 137-147.
3. Bộ Y Tế (2014), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus B*.
4. Bệnh viện Từ Dũ (2015), *Phác đồ điều trị sản phụ khoa 2015 – BV Từ Dũ*, Thành phố Hồ Chí Minh.
5. Bộ Y Tế (2012), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Y học Hà Nội.
6. Bùi Thị Thu Hà, Thẩm Chí Dũng, Vũ Thị Hoàng Lan (2013), “Tạp chí hội y học dự phòng Việt Nam”, *Ung thư cổ tử cung: Gánh nặng bệnh tật và hoạt động dự phòng tại Việt Nam*.
7. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2011), *Nội tiết phụ khoa và y học sinh sản*, Nhà xuất bản Đại học y dược Huế.
8. Cao Ngọc Thành, Nguyễn Lô, Nguyễn Viết Nhân, “Nhiễm rubella ở phụ nữ mang thai, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ”, *Tạp chí phụ sản*, tập 11 (số 3), trường Đại học Y dược Huế.
9. Dương Thị Cương (2006), *Sản khoa hình ảnh*, NXB Y học.
10. Dương Thị Cương (2006), *Bài giảng Sản phụ khoa – Đại học Y dược Hà Nội*, NXB Y học.
11. Errol R. Norwitz và John O. Schorge (2012), *Sổ tay Sản Phụ khoa*, Biên dịch Nguyễn Duy Tài.
12. Hội nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh (2011), *Sản phụ khoa từ bằng chứng đến thực hành*, Nhà xuất bản y học.
13. Hội Sản Phụ Khoa Việt Nam, *Hướng dẫn lâm sàng điều trị sinh non – Hội Sản Phụ Khoa Việt Nam* (VAGO).
14. Lê Văn Diển, Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Trần Thị Lợi (2014), "Định tuổi thai",

Sản Phụ Khoa tập 1, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 370-376.

15. Lê Văn Điện, Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Trần Thị Lợi (2014), "Siêu âm chẩn đoán trong Sản khoa", *Sản Phụ Khoa tập 1*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 123.
16. Lê Đình Sáng (2010), "sản phụ khoa", Bách khoa Y học.
17. Lê Thị Thu Hà (2012), "Rubella và thai kì", *Y học sinh sản* (số 17 quý I), Hội nội tiết sinh sản và vô sinh Tp HCM.
18. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2012), "Rubella và thai kì", Hội nội tiết sinh sản và vô sinh Tp HCM.
19. Nguyễn Viết Tiên ,Nguyễn Thị Ngọc Phượng, "Chi Hội Y Học sinh sản Việt Nam", *Hướng dẫn thực hành lâm sàng Hội chứng buồng trứng đa nang*, tr 6-7.
20. Nguyễn Duy Tài (2014), *Giáo trình Sản phụ khoa – Đại học Y dược TP. HCM*, NXB Y học, Đại học Y dược TP. HCM
21. Sở Y Tế TP Hồ Chí Minh, Bệnh viện Từ Dũ (2015), *Phác đồ điều trị sản phụ khoa*, tr.177-179.
22. Phan Trường Duyệt (2007), "Siêu âm chẩn đoán rau thai", *Kỹ thuật siêu âm và ứng dụng trong Sản-Phụ khoa*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tr. 83.
23. Phan Trường Duyệt (2007), "Siêu âm thăm dò sinh lý thai, chẩn đoán tuổi thai", *Kỹ thuật siêu âm và ứng dụng trong Sản-Phụ khoa*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tr. 199-204.
24. Trường đại học Y Dược Huế (2014), *Giáo trình đại học Bệnh học Truyền Nhiễm Trường Đại học Y Dược Huế*, Bệnh viêm gan virus, NXB Y học, Huế.
25. Tăng Quang Thái (2012), "Tạp chí thời sự Y học", *Tổng quan về điều trị Hội chứng buồng trứng đa nang Kì 2,số 1: 15-19.*
26. Vũ Thị Hoàng Lan và Bùi Diệu (2011), *Tỷ lệ nhiễm vi rút u nhú ở người trong số phụ nữ đã kết hôn ở Việt Nam năm 2011*", luận văn thạc sĩ Đại học Y tế Công cộng Hà Nội, tr. 1-2.

Tiếng Anh

1. American society of clinical oncology (2016), *All NCI-Designated Cancer Centers Call for Increased HPV Vaccination for the Prevention of Cancer*, Journal of ASCO, pp. 1.
2. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (2012), *Patient Safety and Quality Improvement*, ACOG.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Immunization for Women, (2015), *ACOG Human Papillomavirus Frequently Asked Questions for Providers*.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Shoulder Dystocia, ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 40, November 2002, *ObstetGynecol* 2002; 100:1045-50.
5. Amimi S. Osayande, MD, and Suarna Mehulic, MD, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas (2014), *Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea*.
6. Ashitaka Y et al (1980), Production and secretion of hCG and hCG subunits by trophoblastic tissue, *Segal S (ed): Chorionic Gonadotropins*. New York, Plenum, p151.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists, Medical Management of Tubal Pregnancy(1998), *Practice Bulletin Number 3* (December 1998). Washington, D.C. ACOG
8. Arun Pramanik (2015), *Respiratory Distress Syndrome*.
9. Amimi S. Osayande, MD, and Suarna Mehulic, MD, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas (2014), *Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea*.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (2011), *Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity*, committee opinion No 475.
11. Bao YP et al (2008), *Human Papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta analysis*, *Int J Gynecol cancer*, 18 (1), pp. 71-79.
12. Bosch FX (2008), *HPV vaccines and cervical cancer*, *Ann Oncol*, 19(5), pp. 48-51.

13. Chartier M et al (1979), Measurement of plasma chorionic gonadotropin (hCG) and CG activities in the late luteal phase, *Evidence of the occurrence of spontaneous menstrual abortions in infertile women*, Fertil Sterilp 31-134.
14. Charles J Lockwood, K. R.-S., 2014, *Management of placenta previa*.
15. CDC (2006), *When a Pregnant Woman Has Hepatitis B*.
16. F.Gary Cunningham et al (2014), *Williams Obstetrics 24 th edition*, McGraw-Hill Education.
17. Fanaroff and Martin's (2006), *Respiratory Distress Syndrome and its Management*, Diseases of the Fetus and Infants Volume 2, pp 1097-1105.
18. Firas Sake (2011), *Pathophysiology and clinical manifestations of respiratory distress syndrome in the newborn*, Uptodate 19.3
19. Guglielino Borgia, Maria Aurora Carleo, Giovanni Battista Gaeta, Ivan Gentile (2014), *Hepatitis B In Pregnancy*, NCBI.
20. Guylaine Lefebvre, MD, FRCSC, Ottawa (2005), *Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline*, SOGC Clinical practice G.
21. Gita Ganguly Mukherjee, *Current Obstetric and Gynecology*, pp. 214-215.
22. Huma Khan, MD Resident Physician, Department of Emergency Medicine, Northshore-Long Island Jewish Medical Center (2015), *HELLP Syndrome Treatment & Management*.
23. Health and Quality of Life Outcomes. 2013;11 (141)
24. Ines Buccimazza(2010), *Approach to the diagnosis a breast*, Nelson R Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban
25. Jasmin A. Tiro, Joanne M. Sanders. (2015), “Pediatrics” *Promoting HPV Vaccination in Safety-Net Clinics: A Randomized Trial*, 136(5), pp. 851.
26. Jacson S Mizell,Hilary Sanfey, Kathryn A Collins (2013), *Abdominal surgical incisions: prevention and treatment of complications*.
27. Jonathan Gillen-Goldstein (2016), *Assessment of fetal lung maturity*, Uptodate 19.3.
28. Lawrence Oppenheimer (2007), *Diagnosis and Management of Placenta Previa*, Volume 189, JOGC, p261-266.

29. Katherine T Chen, Susan M Ramin, Vanessa A Barss (2013), *Postpartum endometritis*.
30. Katherine T Chen, Daniel J sexton, Elinor L Baron (2013), *Septic pelvic thrombophlebitis*.
31. Liggins GC, Howie RN (1972), *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*, *Pediatrics* 50(4), pp 515–25.
32. Larsen (2002), *Human Embryology*, 3rd edition, pp 143-155.
33. Lichtman, M, Kipps T (2010), *Williams Hematology Eighth Edition*, Chapter 50, 8 McGraw-Hill Companies.
34. Lichtman, M,Kipps T, Thrombocytopenia (2010), *Williams Hematology Eighth Edition*, Chapter 119, 8 McGraw-Hill Companies.
35. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al (2004), *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*, *N Engl J Med*.
36. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J (2006), *Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome*.
37. Michael G Ross (2015), *Fetal Growth Restriction*, pp. 2-10.
- 38.Martin JN, Owens MY, Keiser SD (2012), *Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity*, Hypertens Pregnancy.
39. Mimi Zieman, Robert L Babieri (2013), *Emergency contraception*, upToDate.
40. MutterWP, KarumanchiSA. Molecular (2008), *Mechanisms of preeclampsia* *Microvasc Res*.
41. Mark L. Bagarazzi, Jian Yan, Matthew P. Morrow et al (2012), *Immunotherapy Against HPV16/18 Generates Potent TH1 and Cytotoxic Cellular Immune Responses*, *Science Translational Medicine*, 4(155), pp. 155.
42. Mifeprex (Mifepristone) information, FDA alert. U.S.Food and Drug Administration. July 19, 2005. Accessed February 21, 2006.
43. NIH Consens Statement (2000), *Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses*, 17(2):1–18.

44. Natalie H. Bzowej (2010), *Hepatitis B Therapy In Pregnancy*, Springer Current Hepatitis Reports.
45. Oppenheimer, L (2007), SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE.
46. Pittawy DE et al (1985), *Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies*, Am J ObstetGynecol, p299 - 302.
47. Peter McClure (2005), *Hyaline Membrane Disease*.
48. Arun K Pramanik (2015), *Respiratory Distress Syndrome*
49. Philippe Merviel et Thierry Harvey, Profession Gynécologue (2011), *Collège National des Gynécologues et Obstétricien Français*, N° 27, p8.
50. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2005), *Diagnosis and management*, Guideline No.27
51. RCOG (2010), *Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality*, Green-top Guideline (7)
52. Lorraine Dontigny (2008), *Rubella in pregnancy of SOGC Clinical practice Guideline*, page 155 - 156.
53. Rahman TM, (2002), *Severe hepatic dysfunction in pregnancy QJMed*.
54. Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2nd edition (2012), Shoulder Dystocia, *RCOG Green-top Guidelines* No. 42.
55. Richard Scott Lucidi, MD, FACOG Associate Professor of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Virginia Commonwealth University School of Medicine.
56. Ron Maymon and Adrian Shulman, *Controversies and Problems in the current management of tubal pregnancy*, European Society for Human Reproduction and Embryology, pp. 541-551.
57. Richard Scott Lucidi (2015), *polycystic ovarian syndrome*, Medscape Reference.
58. Steven G.Gabbe (2012), ‘Nutritional Management During Pregnancy’, *Obstetrics – Normal and Problem Pregnancies*, p.125-137.
59. S. Yagel, D. Zacut (1987), *In utero ponderal index as a prognostic factor in the evaluation of intrauterine growth retardation*, Jerusalem, pp. 4-5.

60. Salvatore Politi, Laura D'Emidio, (2010), Shoulder dystocia: an Evidence-Based approach. *Journal of Prenatal Medicine*; 4 (3): 35-42.
61. S.Sameer (2016), *Drug in pregnancy*.
62. Semenovskaya Z, Erogul M. Pregnancy, Preeclampsia. (2010) *Medscape Reference*
63. Samantha M.Pfeifer (2012), *NMS Obstetrics and Gynecology*, pp. 343-345.
64. T.A. Richter, J.E. Robinson and N.P. Evans (2002), “Biology of Reproduction”, *Progesterone Blocks the Estradiol-Stimulated Luteinizing Hormone Surge by Disrupting Activation in Response to a Stimulatory Estradiol Signal in the Ewe*, 67, 119–125.
65. Vincenzo Berghella (2007), “Gestational age dating in pregnancy”, *Obstetric Evidence Based Guidelines*, p25.
66. WHO (2015), *Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes*.
67. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division (2015), *Maternal mortality between 1990 and 2015*, Unicef data.
68. Widmer M, Villar J, Benian A, et al. (2007), *Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: A systematic review*, page 109-168, *Obstet Gynecol*.
69. World Health Organization (2005), fact sheet No. 244 on Emergency Contraception.
70. S. Lotke (2015), *Contraception*, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*
71. James Trussell, G. Raymond (2016), Emergency Contraception: *A Last Chance to Prevent Unintended*.
72. YinkaOyelese, J.C.S. Placenta Previa (2006), *Placenta Accreta*, and Vasa, *ObstetGynecol*.