



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

ThS. Nguyễn Khánh Linh

Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

GIỚI THIỆU

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

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

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

KHÂU CỔ TỬ CUNG

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

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

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

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

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

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

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

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

PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO

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

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

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

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

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

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

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

DỤNG CỤ HAY VÒNG NÂNG CỔ TỬ CUNG

Dụng cụ nâng CTC cũng được chứng minh là có hiệu

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

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

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

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

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

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

KẾT LUẬN

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

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