

TUẦN 4 – QUẢN LÝ THAI Ở NỬA ĐẦU THAI KÌ (PHẦN 2)

CÔNG CỤ TÂM SOÁT LỆCH BỘI

– Tại sao lại tầm soát lệch bội?

– Lệch bội là tình trạng thừa hoặc thiếu 1 NST ở NST thường hoặc giới tính, mà dẫn đến một trong 2 kết cục của thai kì là: **tình trạng thất bại thai nghén tự phát** (thường gặp nhất) hoặc **thai sống mang khiếm khuyết bẩm sinh**.

– Trong các loại lệch bội nhiễm sắc thể thường, trisomy 21 thường gặp nhất (1/800), ngoài ra có trisomy 13, trisomy 18.

– Lệch bội NST giới tính thường gặp nhất là 47,XXY (HC Klinefelter) (1/500 nam). Ngoài ra còn có siêu nữ (47 XXX), siêu nam (47 XYY), cả hai dạng này đều có thể sinh sản, Klinefelter thì không thể.

- Đây không phải là hội chứng di truyền. Gồm 2 thể: thêm 1 NST X toàn bộ tế bào hoặc thể khảm thêm 1 NST X ở một số tế bào.
- Triệu chứng đa dạng: Ở sơ sinh có thể chậm lớn, chậm phát triển. Lứa tuổi đi học thì học hành kém, chậm đọc, đặc trưng là tay chân dài khoèo, hơn bình thường, cánh tay dài quá gối, ngực nở hơn. Dương vật, tinh hoàn nhỏ, vô sinh không điều trị được.
- Không có cách điều trị.

– Dạng đơn bội duy nhất tiến triển thành thai sống là 45,X0 (hội chứng Turner).

- Triệu chứng: Vóc dáng nhỏ, không dậy thì/chỉ có phát triển vú, do suy buồng trứng sớm. Kém phát triển trí tuệ. Vô sinh không điều trị được.

– **Ngưỡng cắt xác định** nguy cơ cao, nguy cơ thấp của lệch bội dựa vào lợi ích (khả năng phát hiện) và dương tính giả của test:

- **Nguy cơ cao hay sàng lọc dương tính** => **gia tăng rủi ro có lệch bội so với lý thuyết**, trong dân số khảo sát, cứ xxx thai kì thì sẽ có 1 thai kì có lệch bội.
- **Nguy cơ thấp hay sàng lọc âm tính** => **tại thời điểm đó, thai có nguy cơ lệch bội thấp hơn một ngưỡng nhất định**. **Giảm rủi ro so với lý thuyết, vẫn có khả năng đi kèm nguy cơ có lệch bội ở thai nhưng thấp hơn đáng kể**. Vẫn có thể lựa chọn test chẩn đoán nếu lo âu hoặc hình ảnh học bất thường.

– Ở Việt Nam, cut-off được lựa chọn là: (Áp dụng với Double, Triple, và Combined Test)

- $> 1:250$ => nguy cơ cao với lệch bội.
- $1:250 - 1:1000$ => vùng xám.
- $< 1:1000$ => nguy cơ thấp với lệch bội.
- Đôi khi, $> 1:10$ => nguy cơ rất cao. Ở bài mới của thầy Luân thì lấy mốc là $> 1:111$ là **nguy cơ rất cao**

Có 3 nhóm xét nghiệm:

– **Test huyết thanh:** PAPP-A, free β -hCG, hCG, AFP, uE₃ (estradiol không liên hợp).

– **Siêu âm:** Đo độ mờ sau gáy NT, soft-markers, siêu âm Doppler van 3 lá - ống tĩnh mạch, đo số sinh học, tuổi thai.

– **Xét nghiệm tiền sản không xâm lấn:** NIPT (non-invasive prenatal testing).

Test huyết thanh: Có 2 loại test chính:

– **Double test:** => chính xác 70%

- Được thực hiện trong quý 1 (tam cá nguyệt 1), cụ thể: **11^{0/7} tuần đến 13^{+6/7} tuần.**
- Bao gồm: PAPP-A (từ hợp bào nuôi) và free β -hCG (cùng từ hợp bào nuôi).

Chỉ số	Thai kì bình thường	Trisomy 21
PAPP-A	Tăng dần theo tuổi thai	Giảm so với thai bình thường
free β -hCG	Giảm dần theo tuổi thai	Tăng so với thai bình thường

PAPP-A cũng góp phần tiên đoán kết cục xấu thai kì như IUGR, tăng huyết áp thai kì.

- **Combined test: Double test + NT:** thường được thực hiện trên lâm sàng:

(1) Chính xác hơn: Detection Rate: 85-90%, Dương giả 5%, nên bỏ sót 10-15% trisomy 21.

(2) So với Double test, Triple test thì **combined test tốt hơn.**

– **PIGF (placental growth factor):** Thực hiện cùng lúc với double test, có thể giảm FPR, tăng DR, và tại thời điểm này, có thể góp phần đáng kể tiên lượng biến cố xấu của thai kì.

– **Triple test:** => chính xác 65% (50-70%)

- **Thời gian:** sau quý 1, có kết quả tin cậy cao nhất khi thực hiện **từ 16 đến 18 tuần**, nhưng có thể áp dụng từ **15- 22 tuần.**
- Bao gồm: hCG, AFP (từ yolk sac), uE₃ (estradiol không liên hợp – từ thượng thận, gan, nhau).
- Tuổi thai bị sai sẽ ảnh hưởng đến kết quả của test này

Chỉ số	Thai kì bình thường	Thai kì trisomy	Bất thường khác
AFP	Giảm dần sau tuần 13	(18,21) Giảm so với thai bình thường	Nếu tăng, nghi ngờ thoát vị rốn, khiếm khuyết ống thần kinh (MSAFP)
uE ₃		Thấp hơn so với thai bình thường	

– Ba loại test này có thể có vai trò trong tiên đoán về kết cục thai kì như: **IUGR**, bệnh lí THA thai kì.

– Double và Triple test đều phụ thuộc vô nguy cơ nền tảng và các marker huyết thanh.

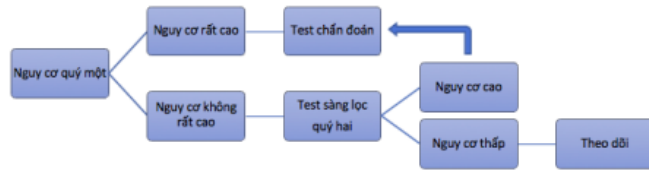
– **Kết quả phụ thuộc vào dân số cụ thể, quá trình vận chuyển máu (chất lượng mẫu) và kỹ năng siêu âm.**

– Có nhiều kiểu kết hợp các test huyết thanh để tăng khả năng phát hiện.

- Kết hợp tam cá nguyệt 1 và 2 theo nhiều kiểu khác nhau (3 hình 2).
- Hoặc **kết hợp combined test với NIPT:** Độ nhạy và độ đặc hiệu xấp xỉ 100%.

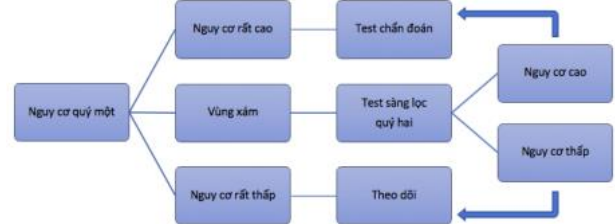
– **Tóm tắt chiến lược:**

– **Hình 2c:** Đây là 1 cách kết hợp (**intergrated**): Thực hiện sàng lọc quý 1, không cho ra kết quả, sau đó kết hợp sàng lọc quý 2, từ đó cho ra một kết quả nguy cơ. Tuy nhiên, bất lợi ở đây là lưu trữ dữ liệu và đồng nhất kết quả xét nghiệm giữa các cơ sở xét nghiệm, điều này gặp khó khăn ở Việt Nam. Phương pháp này tốt nhất.

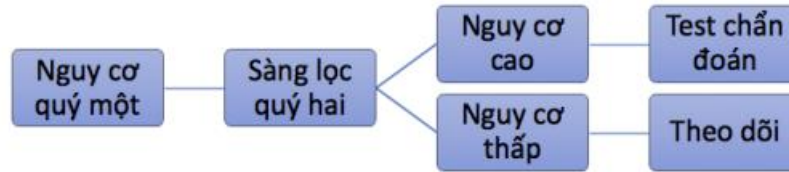


Hình 2: Các kết hợp 3 tháng đầu và 3 tháng giữa

Hình 2a: Stepwise sequential = Combined test + Triple test 3 tháng giữa cho tất cả thai kỳ nguy cơ thấp hơn ngưỡng “cutoff rất cao”. Phương pháp tầm soát này có DR 95%, với FPR 5%



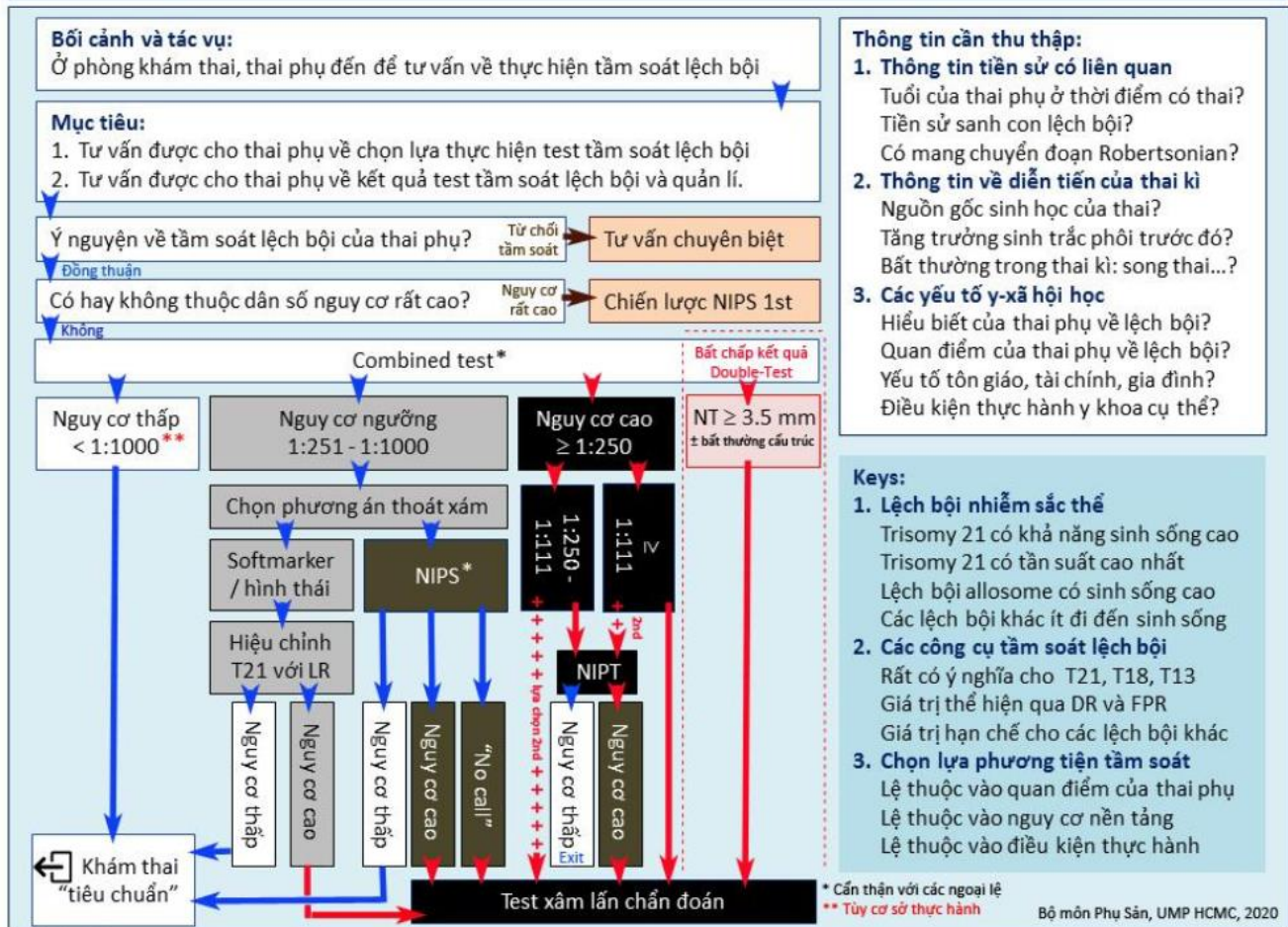
Hình 2b: Contingent sequential = Combined test thuộc vùng xám + Triple test 3 tháng giữa cho thai kỳ có nguy cơ thuộc vùng xám. Phương pháp tầm soát này có DR 88-94%, với FPR 5%.



Hình 2c: Total Integrated screening = Combined test + Triple test 3 tháng giữa cho tất cả thai kỳ. Phương pháp tầm soát này có DR 96%, với FPR 5%.

- Nếu **nguy cơ TCN 1 cao**, thì tiến hành test chẩn đoán, không cần thiết phải thêm 1 test chẩn đoán khác (đi nhiên muốn làm cũng được).
- Nếu **nguy cơ TCN 1 thấp hay ở vùng xám**, tùy theo chiến lược, mà có thể làm test sàng lọc quý 2 ở cả 2 trường hợp, hoặc chỉ làm test sàng lọc quý 2 ở nguy cơ vùng xám, còn nhóm nguy cơ thấp thì theo dõi.
 - Hoặc kết hợp test vùng xám và NIPT.
 - Hoặc NIPT làm test sàng lọc ban đầu luôn (từ tuần thứ 10) nếu nguy cơ căn bản là cao (**tuổi ≥ 40 tuổi, tiền căn thai kỳ trước đó có trisomy, hay chuyển đoạn Robertson**)
- Chiến lược **total integrated screening là DR cao nhất, 96%**
- Các loại nguy cơ: Có 3 loại nguy cơ:
 - *Nguy cơ nền tảng*: Nguy cơ liên quan đến thai phụ: tuổi mẹ, cân nặng,...
 - *Nguy cơ huyết thanh*: Nguy cơ tính toán từ test huyết thanh.
 - *Nguy cơ tính toán*: Nguy cơ nền tảng *phối hợp* với nguy cơ huyết thanh.
- Đối với nguy cơ ở TCN 1 ở nhóm vùng xám, theo sơ đồ mới xử trí sau:
 - Thoát xám với **ưu tiên** NIPT hơn với phương án thoát xám.
 - Hoặc chờ đợi 16-18 tuần, thực hiện siêu âm tìm soft-markers, hình thái học để hiệu chỉnh (không ưu tiên bằng).
- Đối với nguy cơ cao: Chia ta nhóm nhỏ hơn là nguy cơ rất cao, và nguy cơ cao
 - **Nguy cơ cao: 1/250-1/111** => Ưu tiên NIPT hơn là test chẩn đoán. Nếu NIPT nguy cơ cao thì thực hiện test chẩn đoán.
 - **Nguy cơ rất cao: > 1/111** => ưu tiên test chẩn đoán hơn là NIPT.

Tư vấn cho thai phụ về thực hiện và về kết quả sàng lọc lệch bội: dân số chung



Sơ đồ: Các mục tiêu và tác vụ khi tư vấn lựa chọn thực hiện test tầm soát lệch bội và kết quả của tầm soát. Dân số chung.

Trước tiên, cần tìm hiểu ý nguyện thực hiện test tầm soát lệch bội, và lý do từ chối (nếu có). Cần nhận diện các thai phụ thuộc dân số nguy cơ rất cao, vì họ cần được tầm soát theo một chiến lược riêng. Tầm soát cho dân số chung được dựa trên nền tảng của Combined test. Các kết quả nguy cơ tính toán "thấp" cho phép thoát khỏi chương trình tầm soát. Thai phụ thuộc vùng đen cần được tiếp tục thực hiện test (có thể là test chẩn đoán trực tiếp, hay thông qua NIPT). Có hai giải pháp thoát xám khác nhau, một dựa trên cơ sở của NIPS, và một dựa trên cơ sở của các soft-markers và Triple test. Nếu kết quả của NIPT/NIPS là "no call", thì phải chuyển sang thực hiện test chẩn đoán, mà không quay lại test tầm soát.

SIÊU ÂM

– Là phương tiện đầu tiên để đưa quyết định lâm sàng tiếp theo: **xác định tuổi thai**.

– Định hướng chẩn đoán lệch bội thực hiện từ cuối quý 1:

- Tổng kê hình ảnh bất thường cấu trúc thai.
- Đưa giả thiết về nguyên nhân di truyền.

– **Siêu âm ở cuối tam cá nguyệt thứ nhất:** có giá trị khi tuổi thai: **11 tuần – 13^{+6/7} tuần.** (cùng lúc với combined hay double test)

- Đánh giá số đo sinh học (CRL) và kết luận về tuổi thai.
- Khảo sát chi tiết hình thái học thai nhi quý 1.
- **Tầm soát lệch bội và bất thường ống thần kinh: soft-markers.**
- Tầm soát các bệnh lí thai kì (tiền sản giật).
- **NT là chỉ báo có giá trị và quan trọng trong giai đoạn này:** Nguy cơ lệch bội:

(1) NT $\geq 95^{\text{th}}$ percentile so với CRL hay NT ≥ 3.5 cm.

- Theo ACOG, **ngưỡng là $\geq 99^{th}$ percentile.**

(2) Bất sản hay thiếu sản xương mũi.

(3) Góc hàm mặt $> 90^\circ$.

(4) Dòng phụt ngược trên phổ Doppler van 3 lá.

(5) Sóng đảo ngược trên phổ Doppler ống tĩnh mạch.

(6) **Cystic hygroma:** Cần phải làm test chẩn đoán, và siêu âm vào 18-22w để phát hiện bất thường cấu trúc (NT > 3.5 mm cũng vậy – ACOG 2020).

- **Siêu âm tầm soát lệch bội 3 tháng giữa thai kỳ:** => tìm **soft-markers**, **bắt đầu từ tuần 15 (cùng lúc với Triple test)**, trước khi thực hiện siêu âm hình thái học quý 2 từ tuần 18. Có **8 soft-markers** sau theo thứ tự:

▪ **Giãn não thất.** => **LR (+) cao nhất (27.52).**

- Độ dày sau gáy (nuchal fold – NF)
- Xương mũi ngắn.
- **Động mạch dưới đòn** phải bắt nguồn sai.
- Tăng phản âm ruột.
- Dẫn bể thận (**≥ 4 mm vào 16-20 tuần**).
- Nốt phản âm sáng ở tim.
- Xương đùi ngắn.

	LR +	LR -
1 Độ dày sau gáy (nuchal fold)	23.3	0.8
2 Động mạch dưới đòn phải bắt nguồn sai (aberrant right subclavian artery)	21.48	0.71
3 Xương mũi ngắn	23.27	0.46
4 Tăng phản âm ruột (hyperechoic bowel)	11.44	0.9
5 Nốt phản âm sáng ở tim (echogenic intracardiac focus)	5.83	0.8
6 Xương đùi ngắn (short femur)	3.72	0.8
7 Giãn não thất (ventriculomegaly)	27.52	0.94
8 Dẫn bể thận (≥ 4 mm vào 16-20 tuần) (pyelectasis)	7.63	0.92

=> các soft-markers để dùng hiệu chỉnh nguy cơ, nên cần áp dụng công thức để tính nguy cơ hiệu chỉnh:

tích số của nguy cơ huyết thanh và LR âm/dương của tất cả các soft-markers.

- **Như thế nào là soft-marker bất thường?** [Antenatal soft markers on ultrasound | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org](#)

- Dẫn não thất **> 10 mm.**
- Độ dày da gáy **> 6 mm.**
- Xương mũi ngắn **< 2.5 mm**
- Xương đùi ngắn: **$< 3^{rd}$ percentile** so với tuổi thai.

Xử trí theo soft-marker ở tam cá nguyệt thứ 2 mà trước đó chưa thực hiện test sàng lọc

- Nếu soft-marker là **giãn não thất**, thì khuyến cáo thực hiện **test chẩn đoán lệch bội và CMV cho thai.**
- Các soft-marker còn lại, nếu đơn độc, thì thực hiện test sàng lọc lệch bội nếu trước đó chưa thực hiện.
- Nếu xuất hiện nhiều soft-marker thì sao? Không thấy ACOG ghi, có lẽ là nên thực hiện chẩn đoán lệch bội luôn, chứ mình cái giãn não thất đã đi là test chẩn đoán rồi mà.
- **Nang đám rối mạch mạc** cũng là soft-marker, thường **liên quan đến Trisomy 18 nhất.**

NIPS/NIPT/cell-free DNA

- **NIPT-xét nghiệm tiền sản không xâm lấn – Non-invasive Prenatal Testing:** không được xem là test chẩn đoán lệch bội dù DR $> 99\%$ với FPR $< 1\%$ cho trisomy 21.

- **Không được xem là test chẩn đoán** vì không xác định cấu trúc NST và không hoàn toàn phản ánh bộ nhiễm sắc thể thai.

▪ **Cell-free fetal DNA (cffDNA):** thể hiện cấu trúc của **lá nuôi**.

– **Phụ thuộc vào:** (1) khối lượng vật liệu di truyền của con trong máu mẹ => *tuổi thai nhỏ thì không thực hiện được*. (2) Mẫu lấy bị ngoại nhiễm DNA từ bên ngoài. (3) tần suất lệch bội muốn khảo sát, nếu tần suất lệch bội quá thấp thì không có mẫu đủ nhạy để kiểm chứng?

▪ Khi lượng vật liệu quá thấp, thì ngưỡng trong máu mẹ chưa đạt ngưỡng phân định.

– Thời gian: sớm nhất vào **tuần thứ 10 thai kì**.

Khuyến cáo về NIPT:

– **Thực hiện:**

▪ Có thể trực tiếp mà không thông qua các test tầm soát huyết thanh hay siêu âm ở **những thai phụ có nguy cơ cao trisomy 13,18,21** khi hiểu rõ giới hạn.

▪ Kết hợp có điều kiện với test sàng lọc 3 tháng đầu/3 tháng giữa (khi nguy cơ ở vùng xám).

▪ Nếu đã làm NIPT từ ban đầu, thì siêu âm ở quý 1 là để đánh giá hình thái học, đánh giá động mạch tử cung,... **chứ không phải** đi tìm soft-marker (NT).

▪ Một soft-marker **đơn độc** + NIPT **âm tính** **không phải là khuyến cáo cho test chẩn đoán** (chọc ối,...).

– **Không thực hiện:** Khi siêu âm **ghi nhận bất thường cấu trúc rõ**:



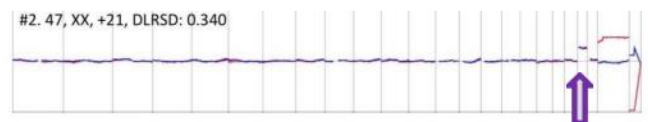
Hình 6a: NIPT, giảm tín hiệu X, có tín hiệu Y (mũi tên xanh lá)

Khả năng bào thai nam, không có lệch bội. Giá trị dự báo âm 99.8%



Hình 6b: NIPT, không có tín hiệu Y (mũi tên xanh dương)

Khả năng bào thai nữ, không có lệch bội. Giá trị dự báo âm 99.8%



Hình 6c: Tăng tín hiệu ở khu vực nhiễm sắc thể 21 (mũi tên tím) Khả năng có trisomy 21. Giá trị dự báo dương 99.5%.



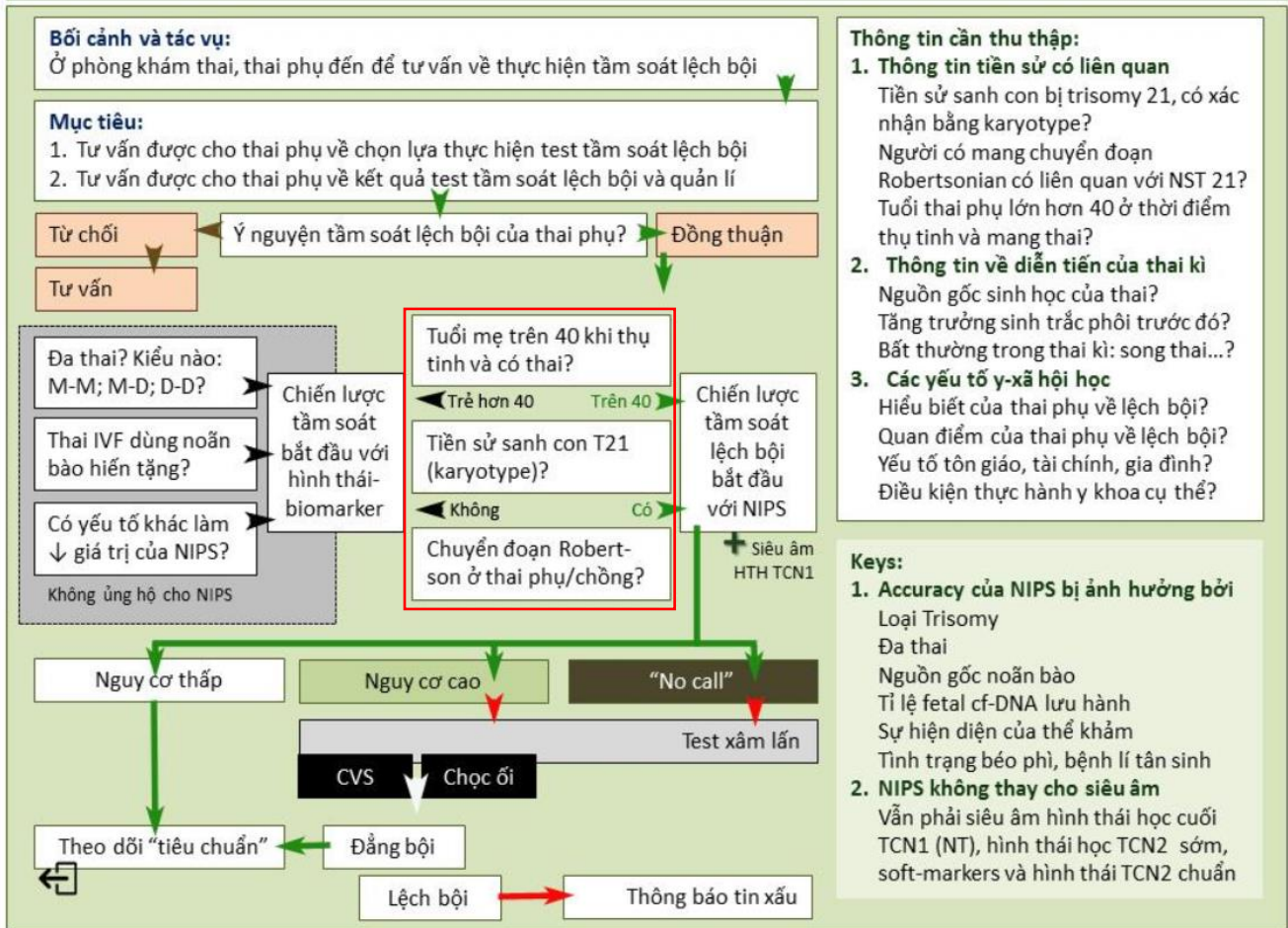
Hình 6d: Tăng tín hiệu ở khu vực nhiễm sắc thể 13 (mũi tên cam) Khả năng có trisomy 13. Giá trị dự báo dương 98%.

▪ Các bất thường cấu trúc này, cho dù có đi kèm soft-markers, thì cũng chỉ rõ đang có thể có bất thường NST phức tạp, chứ không chỉ đơn thuần là trisomy. **Ngay cả NT ≥ 3.5 cm thì NIPT cũng không còn vai trò.** Vì vậy:

▪ Lúc này, cần làm test chẩn đoán ngay lập tức.

▪ Hiện tại, NIPT có khả năng chẩn đoán được một vài vi mất đoạn đủ lớn như hội chứng DiGeorge, hay mất đoạn trong thalassemia

Sàng lọc lệch bội cho dân số chuyên biệt: mô hình tiếp cận khởi đầu bằng NIPS



Sơ đồ: Các mục tiêu và tác vụ khi tư vấn lựa chọn thực hiện test tầm soát lệch bội và kết quả của tầm soát. Dân số nguy cơ cao.

Trước tiên, cần tìm hiểu ý nguyện thực hiện test tầm soát lệch bội, và lí do từ chối (nếu có). Cần nhận diện các thai phụ thuộc dân số nguy cơ rất cao, vì họ cần được tầm soát theo một chiến lược riêng dựa trên nền tảng của fetal cell-free DNA (fetal cf-DNA). Giá trị của tầm soát dựa trên fetal cf-DNA bị giảm mạnh trong một số trường hợp nhất định, buộc phải lưu ý. Cần nhắc không dùng NIPS cho các thai phụ này, hoặc có thể dùng với một thái độ cẩn trọng khi diễn giải. Kết quả nguy cơ được diễn giải bằng Z-score, với cut-off được chọn là 3. Các kết quả nguy cơ "thấp" cho phép thoát khỏi chương trình tầm soát. Thai phụ có kết quả nguy cơ cao (Z-score ≥ 3) và "no call" cần được tiếp tục thực hiện test. Lựa chọn CVS hay chọc dò ối được dựa trên bệnh cảnh lâm sàng cụ thể. Kết quả test xâm lấn âm tính (euploidy) cho phép kết thúc tầm soát. Kết quả dương tính (lệch bội) đưa đến việc cần lên kế hoạch thông báo tin xấu và tư vấn về quản lý tiếp theo.

Lưu ý: Ở lưu đồ trên, cần lưu ý các đối tượng cần nhắc NIPT đầu tay, với nguy cơ nền tảng cao rồi:

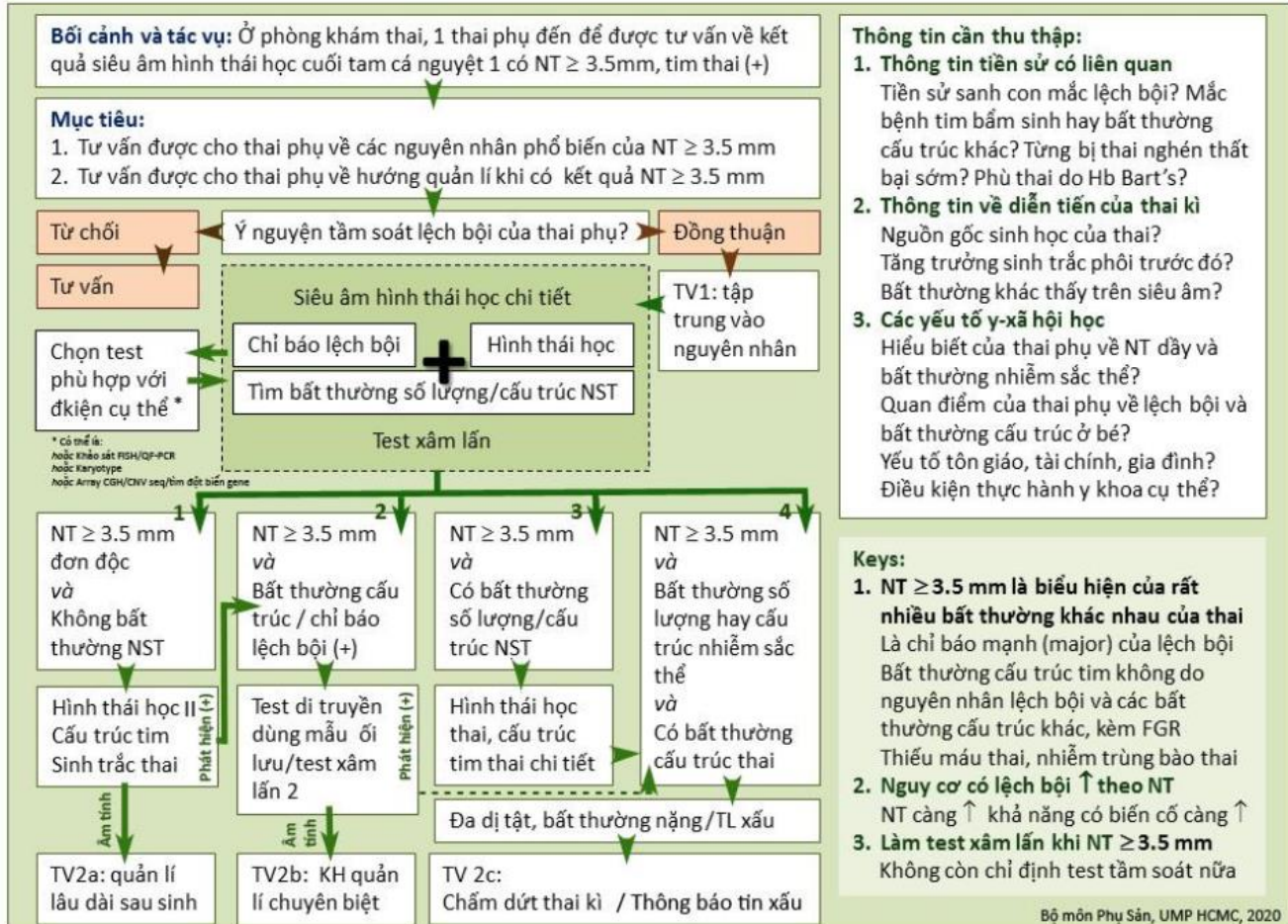
- Tuổi mẹ > 40 tuổi.
- Tiền sử có con T21, chuyển đoạn Robertson.

Các yếu tố không ủng hộ sử dụng NIPT bao gồm:

- (1) Đa thai: D-D, M-D và M-M
- (2) IVF sử dụng **noãn bào hiến tặng**: vì lúc này có NST của noãn bào là NST lạ nữa.
- (3) Các yếu tố khác giảm hiệu quả của NIPS.

Kết quả nguy cơ được hiện diện bằng Z-score hoặc cho kết quả trực tiếp. **Z-score ≥ 3 điểm là nguy cơ cao, cần phải thực hiện test chẩn đoán.** "No call" là không đủ vật liệu di truyền.

Tư vấn cho thai phụ mang đơn thai có kết quả SÂ hình thái TCN 1 với NT ≥ 3.5 mm



Sơ đồ: Các mục tiêu và tác vụ khi tư vấn cho một thai phụ có NT ≥ 3.5 mm.

NT ≥ 3.5 mm là một dấu chỉ mạnh của lệch bội. Tiếp cận trước tiên phải nhằm vào xác định nguyên nhân, bằng cách dùng cả siêu âm hình thái học lẫn test xâm lấn. NIPS không còn vai trò khi đã có NT rất dày. Nếu khảo sát di truyền học âm tính, cần lưu tâm đến bất thường hình thái học tim thai. Ngay cả trong trường hợp không có bất thường hình thái, dự hậu lâu dài của trẻ vẫn là một vấn đề lớn. Nếu khảo sát di truyền học lẫn hình thái học cùng bất thường, việc đi đến quyết định là kết quả của tư vấn đồng thuận, dựa trên hoàn cảnh y-xã hội học. Các bất thường đơn độc không kèm bất thường di truyền cần một tư vấn và quản lý tiền sản chuyên biệt.

Ở sơ đồ trên ta thấy, một kết quả NT ≥ 3.5 mm, **khi đi kèm một bất thường số lượng hoặc cấu trúc nhiễm sắc thể** (qua FISH/Karyotype) cần **khảo sát hình thái học** của thai kỹ lưỡng qua siêu âm, để ra quyết định xử lý phù hợp cho thai phụ. Gần như với mọi trường hợp, siêu âm hình thái học TNC2 nên được thực hiện.

Với NT ≥ 3.5 mm, **cfDNA có tỉ lệ âm tính giả cao hơn hẳn ở các trường hợp khác**. Vì vậy, có lẽ nếu NT ≥ 3.5 mm dù cfDNA cho kết quả âm tính, thì vẫn làm test xâm lấn. [Abnormal nuchal translucency: residual risk with normal cell-free DNA screening - PubMed \(nih.gov\)](#)

Tham khảo thêm: [Prenatal screening for common aneuploidies using cell-free DNA - UpToDate](#)

Cell-free DNA, viết tắt cf-DNA, là tên gọi chính xác hơn NIPS/NIPT vì các xét nghiệm huyết thanh cũng là test tiền sản không xâm lấn. Ở thai kỳ, cfDNA trong máu có nguồn gốc từ **cả mẹ và thai nhi**.

Nguồn gốc

Tế bào mẹ và tế bào gai nhau của thai đều tạo cfDNA trong máu mẹ, trong đó, **apoptosis hợp bào nuôi là nguồn gốc của con**, và **các tế bào gốc tạo máu (hematopoietic cells) từ mẹ** (có thể cả tế bào mỡ). Kích thước của các mảnh vỡ này từ 50-200 base pair, có sự khác biệt giữa mẹ và con, có liên quan đến cách DNA được bao bọc

bởi protein histones, trong đó, **mảnh vôi của mẹ thường dài hơn của con**. Do đó, đây là nguyên tắc có thể phân biệt được fetal fraction trong cfDNA từ máu mẹ.

Fetal fraction (FF)

FF có thể phát hiện trong máu mẹ sớm nhất vào tuần thứ 5 và hầu như luôn luôn phát hiện vào tuần thứ 9 của thai kì, nhưng tỉ lệ rất thấp, không đủ để tầm soát. Từ tuần 10 đến tuần 20, FF tăng chậm với tỉ lệ 0.1%/tuần, sau tuần thứ 20, FF tăng rất nhanh với tốc độ 1%/tuần, nên từ tuần 20 trở đi, FF rất nhiều để có thể định lượng chính xác. **FF cần có đủ để có thể phân tích được, ít nhất 3-4% tổng lượng cfDNA trong máu mẹ**, nếu không kết quả có thể là “no call”, “no results” hoặc âm tính giả (**bài cô Lan là $\geq 4\%$**). **FF thấp khi $< 3.5\%$** . FF có T1/2 ~ 1h, thải hết trong vòng 2 ngày sau sinh.

Các yếu tố làm giảm fetal fraction

- Thực hiện lấy mẫu quá sớm, **< 10 tuần tuổi**. Cần đợi ít nhất 10 tuần tuổi, để có thể phát hiện đủ lượng FF trong máu mẹ. Vào cuối TCN I – đầu TCN II, FF có thể từ 11-13%, và tăng lên đến 50% lúc gần đủ tháng.
- Không lấy đủ mẫu, bảo quản sai, không phù hợp, điều này khiến cho các tế bào bạch cầu thoái hóa, giải phóng cfDNA mẹ, làm giảm FF.
- **Béo phì**: FF giảm do **cfDNA của mẹ tăng theo kg, đồng thời do thể tích huyết tương tăng lên**, làm pha loãng nồng độ. Hiện tại, **FF thấp ghi nhận ở 10.5% trường hợp > 110 kg**, và có nguy cơ xảy ra ngay từ 81 kg trở lên.
- **Karyotype của thai nhi**: Dù cfDNA dùng để tầm soát lệch bội 13, 18, 21, nhưng **trisomy 18 có nồng độ FF (9%) thấp hơn thai nhi đẳng bội, và đẳng bội lại thấp hơn trisomy 21**. Đồng thời, **trisomy 13, Turner cũng thấp hơn đẳng bội**, nhưng chưa có bằng chứng nhiều. Đặc biệt, **Triploid fetuses có FF cực kì thấp, thường $< 4\%$, do đó không thể tầm soát tam bội bằng cfDNA** (thực ra thì từ vong hết rồi).
 - Do đó, **DR giảm dần từ trisomy 21 $> 18 > 13$** ($99.5 > 97.7 > 96.1$).
 - Nhưng Trisomy 18 có **FPR thấp nhất** ($0.04 < 0.05$ của 21 < 0.06 của 13).
 - Các **trisomy của NST giới tính (XXX, XXY, XYY)** cũng khiến FF thấp hơn so với đẳng bội, nên DR thấp hơn, và FPR cao hơn trisomy 21.
- Ngoài ra:
 - Thai phụ **sử dụng Lovenox trước tuần 20** của thai kì
 - **Thụ tinh trong ống nghiệm**: Thất bại test cao gấp 2-3 lần so với thụ thai bình thường. Tuy nhiên, không có bằng chứng rằng cfDNA test thành công lại không đáng tin cậy ở IVF.
 - **Sinh đôi**: Tuy tổng FF tăng, nhưng FF của mỗi thai nhi lại thấp hơn so với đơn thai.
 - **Ở thai phụ ung thư**, cfDNA từ khối u (ctDNA) cũng có trong tuần hoàn, làm tăng tổng cfDNA, do đó làm giảm FF. Ngoài ra, **ctDNA có thể đọc nhầm là FF, nên có thể cho kết quả dương tính giả**.

Các kết quả

Tỉ lệ không cho ra kết quả khoảng 1-3%, **hầu hết là do không đủ FF (50%)**, phương pháp xét nghiệm, yêu cầu của phòng xét nghiệm.

Dương tính giả:

- **Nhau thai ở thể khảm:** Gặp trong 1-2% trường hợp, thường gặp ở monosomy X, trisomy 13 hơn là trisomy 21 và 18.
- **Một thai trong sinh đôi thoái triển** (lưu) vì lệch bội, vẫn còn hiện diện DNA sau vài tuần.
- **Thể khảm ở mẹ:** Ví dụ như khảm monosomy X, hay trisomy X, thì có thể phát hiện bất thường ở thai. Chẩn đoán thể khảm ở mẹ bằng karyotype lymphocyte ngoại biên.
- **Ung thư ở mẹ.**
- Biến thể gene ở mẹ.
- Mẹ đã cấy ghép tạng, tủy xương.
- **Truyền máu gần đây:** < 4 tuần, cần phải sau > 4 tuần mới làm cfDNA chính xác được.
- Nguy cơ đơn thuần, yếu tố kỹ thuật.

Âm tính giả

- Nhau thai thể khảm.
- FF ở borderline (3-5%).
- Mẹ có nhiều biến thể gene.
- Lỗi kỹ thuật.

No call – No result:

Hiện tại sơ đồ mới trường mình thì “No call” thì test chẩn đoán luôn.

Nhưng nếu, chọn cfDNA là primary screening, thì theo Uptodate có 3 cách tiếp cận:

- **Thực hiện lại cfDNA**, ghi nhận tỉ lệ thành công có thể là 60-80%, tuy nhiên, kinh phí là vấn đề cần cân nhắc. Trường hợp này có lẽ phù hợp với gia đình giàu có, hiếm con, mà làm NIPT sớm quá (Long).
- Thực hiện lại test huyết thanh nếu chưa làm và còn trong thời gian chỉ định.
- Test xâm lấn (giống trường mình).

CÔNG CỤ CHẨN ĐOÁN LỆCH BỘI:

– Test chẩn đoán lệch bội là test xâm lấn, chỉ được thực hiện khi test tầm soát lệch bội cho nguy cơ cao, hay siêu âm hình thái học có gợi ý **mạnh** lệch bội.

- **Các loại test chẩn đoán:** có 3 loại:
 - Sinh thiết gai nhau (CVS)
 - Chọc dò ối (Amniocentesis)
 - Chọc dò máu cuống rốn (Cordocentesis)

Sinh thiết gai nhau:

Khảo sát bộ NST và/hoặc sinh học thai.

- **Thời gian:** ít nhất từ 10 tuần tuổi

- Lấy bộ NST **gai nhau (lá nuôi)**: lấy hai loại tế bào: lá nuôi, và tế bào lõi trung mô bên trong, thì tế bào trung mô **bên trong** tương đồng nhiều hơn đối với tế bào thai nhi (kết quả trẻ: 3-4 tuần). Lấy 20 ml.
- Cần chú ý nếu xảy ra **hiện tượng khảm** vì NST của lá nuôi không tương đồng hoàn toàn với NST thai nhi với tỉ lệ 1%.
- Biến chứng: **Mất thai (100 người có 2 người)**, vỡ ối, nhiễm trùng, chảy máu.
- Kỹ thuật: Cho bệnh nhân đi tiểu trước.
 - Thực hiện qua ngã âm đạo hoặc ngã bụng, vì nguy cơ mất thai như nhau.
 - Dụng cụ: **Catheter Portex**, dưới hướng dẫn của siêu âm.
 - (1) Catheter Portex lấy quả ngã âm đạo, áp dụng cho nhau mặt sau, hiếm được dùng.
 - (2) Lấy qua ngã bụng áp dụng cho nhau bám mặt trước.

Chọc dò ối:

- Khảo sát di truyền tế bào thai, chẩn đoán bệnh lí di truyền, chuyển hóa, tự miễn, nhiễm trùng...
- **Thời gian**: **15-17 tuần hay muộn hơn**. => đảm bảo thu nhận đủ số lượng tế bào để khảo sát. Thường **16 tuần tuổi**. **Lấy trước 15 tuần tuổi làm tăng tỉ lệ thất bại nuôi cấy, và tăng tỉ lệ sảy thai, tăng nguy cơ bản chân quặp (club foot).**
- **Thực sự khảo sát di truyền thai, nhiễm trùng bào thai, thiếu máu thai.**
- **Biến chứng**: Mất thai (0.4-1%), nhiễm trùng ối, vỡ ối non, sanh non,
 - **Rỉ ối khoảng 1-2%, thường tự ngưng sau 1 tuần, và hồi phục lại lượng ối sau 3 tuần.**
 - **Club foot**: đặc biệt khi thực hiện **trước 15 tuần tuổi**.
 - Chọc ối ở tam cá nguyệt 3 không gia tăng các biến chứng.
 - Chọc ối ở song thai: 2 kim (ưu tiên) hoặc 1 kim, tăng tỉ lệ sảy thai hơn baseline 1%.
- **Vị trí: trên thành bụng, qua hướng dẫn của siêu âm.**
- **Hiện nay**, việc chọc dò ối để chẩn đoán dị tật ống thần kinh (định lượng MSAFP tăng) và thiếu máu bào thai đã giảm sút nhờ sự phát triển của hình ảnh học (**siêu âm**).

Chọc dò máu cuống rốn:

- Chẩn đoán **NST, nhiễm trùng bào thai, bệnh lí gene, bất đồng nhóm máu rhesus, KMDM**, sinh hóa thai.
- Xét nghiệm Hemoglobin trong máu.
- **Thời gian**: **khoảng 20 tuần tuổi**.
- **Biến chứng**: **nhịp thai chậm, chảy máu cuộn rốn nơi đâm kim, nhiễm trùng.**

Các phương pháp xét nghiệm NST

- FISH, => cho kết luận về **sai lệch số lượng, không biết cấu trúc**. Đối với các trường hợp chuyển đoạn, FISH sẽ không cho giá trị chính xác như karyotype. => chuyển đoạn Robertson không sử dụng trong FISH
 - Thường dùng repetitive-marker.

- **QF-PCR:** Thời gian ngắn, chi phí thấp, sử dụng mẫu ít, khảo sát các đoạn DNA ngắn, phát hiện được đột biến. **Nhưng không cung cấp thông tin về cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể.** Phát hiện các vi mất đoạn sớm, đắt tiền.
- **Nuôi cấy tế bào karyotype.** => cho biết **cấu trúc của NST**, nhưng phải chờ đợi sự phân li của cặp NST => thời gian lâu, có nguy cơ thất bại khi thất bại nuôi cấy. Đây là **GOLD STANDARD.**
- **Các xét nghiệm tìm đột biến gene đặc hiệu.**
- Tóm lại, FISH cho biết số lượng, không cho biết cấu trúc. QF-PCR cho biết các đoạn đột biến, không biết số lượng và cấu trúc. Karyotype biết được tất cả.

Phương pháp	Thời điểm	Lợi ích	Nguy cơ	Dụng cụ
Sinh thiết gai nhau	10 tuần		Mất thai (2/100, hơi cao hơn chọc ối), nhiễm trùng, chảy máu. Thất bại nuôi cấy mô sinh thiết	Catheter Portex qua ngả âm đạo. hoặc kim 20G qua ngả bụng (thường hơn), dưới siêu âm. Cần 20 ml mô
Chọc ối	15-17 tuần hay muộn hơn Vì trước tuần 15 tăng nguy cơ mất thai	Chẩn đoán bệnh lí di truyền, rối loạn chuyển hóa, bệnh lí tự miễn, nhiễm trùng bào thai	Mất thai (0.2-1%) Thường trong 3 ngày đầu sau chọc , có thể sau tới 2 tuần. NT ối < 1%.	Dự phòng với anti-D ở mẹ rhesus âm trước khi thực hiện. Cần 20 ml dịch ối.
Chọc máu cuống rốn	khoảng 20 tuần tuổi trở lên	Thời gian cấy ngắn hơn ối. Thiếu máu thai. Nghỉ ngơi thể khảm trong mẫu nước ối. Bệnh lí gene, bất đồng Rh, chỉ số sinh hóa, tiểu cầu thai nhi.	Mất thai (1-2%). Huyết khối cuống rốn nơi đâm kim Nhịp tim thai chậm Chảy máu.	

	NIPT	Sinh hóa máu trong tam cá nguyệt 1	Sinh thiết gai nhau/ Chọc ối
Nguy cơ cho thai	Không	Không	Có, 0,5-1%
Phát hiện hội chứng Down	Cao (độ nhạy, hay dương tính thật là $\geq 99,5\%$ hay cao hơn)	Trung bình cao	Test chẩn đoán ($\geq 99,9\%$)
Tỉ lệ dương tính giả	Thấp (độ đặc hiệu, hay âm tính thật là $\geq 99,8\%$)	Trung bình	Test chẩn đoán ($\geq 99,9\%$)
Khả năng phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể khác	13,18,21 (+/- X và Y) Những bất thường của các nhiễm sắc thể này chiếm khoảng 70% các bất thường lớn của nhiễm sắc thể	Mục tiêu để tầm soát trisomy 13,18,21	Có - Kỹ thuật NST đồ: phát hiện bất thường NST và các đoạn bất thường có kích thước 5-10 triệu cặp base DNA - Chromosome microarray: bất thường NST và các đoạn bất thường.

TẦM SOÁT DỊ TẬT BÀO THAI – VAI TRÒ PHƯƠNG PHÁP KHẢO SÁT HÌNH ẢNH:

– Khảo sát hình ảnh thai bao gồm siêu âm và MRI:

– **Siêu âm:** Là phương tiện chẩn đoán hình ảnh đầu tay trong theo dõi thai nhi.

▪ **Ưu điểm:** An toàn, có sẵn, tương đối dễ thực hiện, Có thể thực hiện tại giường, lặp đi lặp lại nhiều lần, khi thai phụ thay đổi tư thế, rẻ.

▪ **Nhược điểm:** Chủ quan, phụ thuộc vào kinh nghiệm người đọc.

– **MRI:** được đưa vào từ những năm 90 cho những trường hợp khó chẩn đoán.

▪ **Ưu điểm:** Khách quan, chia nhỏ từng lát cắt nên cung cấp thông tin chi tiết hơn, đánh giá chính xác, độ tương phản hình ảnh tốt, không phơi nhiễm với xạ, có lợi để khảo sát hệ TK như chất trắng, thiếu máu não, phù não, bất thường vùng vỏ não.

▪ **Khuyết điểm:** giá thành mắc, không có sẵn. Tuy chưa có bằng chứng về mối nguy hiểm của từ trường nhưng vẫn phải cân nhắc lợi ích. Khảo sát giới hạn các cơ quan động như tim, tứ chi.

– **Vai trò của siêu âm trong tầm soát và chẩn đoán lệch bội:** Ở bài 1.

– **Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán bất thường hình thái học thai nhi:**

– 3 tháng đầu: tầm soát những bất thường cấu trúc lớn ở các bào quan **chưa trưởng thành về cấu trúc và chức năng:**

▪ **Sinh trắc:** CRL, BPD.

▪ **Đánh giá chi tiết cấu trúc thai nhi:** vùng đầu, thân, tứ chi và cột sống.

▪ **Đánh giá phần phụ:** vị trí bám nhau, bám dây rốn, màng ối, màng đệm, bánh nhau.

– 3 tháng giữa: tầm soát và xác định chẩn đoán chi tiết các bất thường ở những cơ quan đã hoàn thành biệt hóa về cấu trúc và chức năng:

▪ **Sinh trắc:** BPD, AC, HC, HUM, FL, EFM.

▪ **Đánh giá chi tiết cấu trúc thai nhi:**

▪ **Đánh giá phần phụ:** bánh nhau, dây rốn, ối: mạch máu rốn, độ dày và cấu trúc của nhau, vị trí nhau, lượng ối, các màng ngăn bào thai. Động học dòng chảy động mạch rốn, ĐM tử cung, ĐM não giữa, ống TM với Doppler

▪ **Chiều dài và hình dạng cổ tử cung => dự đoán sinh non?**

Lịch siêu âm tầm soát dị tật thai nhi:

– **TCN 1: 11⁰ tuần – 13⁺⁶ tuần:** tầm soát lệch bội và hình thái học. **6 cái**

▪ Cấu trúc não, vòm sọ

▪ Sự hiện diện của Dạ dày

▪ Sự hiện diện của Bàng quang

▪ Đánh giá sơ bộ cấu trúc **tim và chi gồm 3 đoạn.**

▪ Đánh giá tính liên tục của cột sống.

▪ **Đánh giá NT => quan trọng.**

– **TCN 2:**

▪ **15-18⁺⁶ tuần:** Siêu âm soft markers.

- 20⁰ – 24⁺⁶ ngày: Siêu âm hình thái học 4D và khảo sát phần phụ.

– TCN 3:

- 30⁰ – 33⁺⁶ ngày: Siêu âm đánh giá sự tăng trưởng của thai nhi và khảo sát phần phụ thai.

SONG THAI VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN

Phân loại và cơ chế của các loại song thai:

– Có 2 loại song thai chính:

– **Song thai cùng trứng:** (Theo TBL, khác lưu đồ của sách, và có lẽ là sai) có 3 kiểu, tùy vào thời điểm chia cắt phôi sớm đến muộn: 3 – 4 – 8 – 9 – 13. Đây là **thời gian từ lúc thụ tinh đến lúc phôi phân chia**.

- 2 nhau – 2 ối (D – D): **Khoảng 3 ngày sau thụ tinh**, trước hình thành trophoctoderm (ngoại bì lá nuôi). => **phổ biến nhất, chiếm 60% song thai 1 trứng. => tử suất 9%.**

- 1 nhau – 2 ối (M – D): **4 – 8 ngày sau thụ tinh**, sau hình thành trophoctoderm nhưng trước khi hình thành ối (amniotic) => **phổ biến thứ 2, chiếm 30%, nhưng có nhiều nguy hiểm và biến chứng. => tử suất 25%.**

- 1 nhau – 1 ối (M – M): **9 – 13 ngày sau thụ tinh**, sau khi hình thành ối. => **ít nhất, ~1%, phức tạp trong quản lý. => tử suất 60%.**

- Nếu đĩa phôi đã hình thành mới xảy ra sự phân tách => có thể hình thành loại thứ 4: song thai dính liền.

- Theo thời gian tách ra, nhau sẽ nhập chung trước, tiếp theo mới đến ối, tách ra càng trễ, tỉ lệ gặp càng ít, những tử suất càng cao.

– **Tìm lại tham khảo thì thấy:** [Confirming Multiple Gestations Using Ultrasound | Empowered Women's Health \(volusonclub.net\)](http://Confirming Multiple Gestations Using Ultrasound | Empowered Women's Health (volusonclub.net))

- Song thai 2 hợp tử (từ 2 trứng, 2 tinh trùng) **chiếm nhiều nhất ~ 66% là 2/3 song thai.**

- Song thai từ 1 trứng, 1 tinh trùng (cùng trứng): chiếm khoảng 1/3 lượng song thai, trong đó:

(1) D-D chiếm 1/3: 2 nhau – 2 ối

(2) M-D chiếm 2/3: 1 nhau – 2 ối.

(3) M-M chiếm <1%: 1 nhau – 1 ối.

– **Song thai khác trứng: 2 nhau – 2 ối.**

=> Nếu M – D và M – M thì chắc chắn là song thai 1 trứng. Nếu siêu âm thấy D – D thì phải phân biệt song thai 1 trứng hay 2 trứng, **vì tiên lượng và kết cục hai loại này khác biệt nhau**, trong đó tử suất của song thai 1 trứng cao hơn 2 trứng.

Chẩn đoán song thai

– **Chủ yếu dựa vào siêu âm:** Early Pregnancy Ultrasound Assessment of Multiple Pregnancy | IntechOpen

- **Nên đánh giá vào TCN1, trước tuần thứ 14**, lúc này đánh giá số lượng nhau lên đến 100% chính xác, trong khi nếu vào TCN2 thì chỉ đúng khoảng 90% thôi.

- Có 4 dấu hiệu để đánh giá là loại song thai gì: (1) số lượng túi thai, (2) số lượng bánh nhau, (3) số lượng yolk-sac, (4) số lượng ối.

▪ **Trước tuần thứ 10:**

(1) Đánh giá bằng túi thai, số lượng ối trong khoang màng đệm (chronionic cavity) và số lượng yolk sac.

(2) Mỗi **túi thai sẽ cho một nhau – một ối**. Nếu thấy **2 túi thai thì sẽ là 2 nhau, 2 ối**. Nếu 1 thấy túi thai thôi, mà có 2 nhịp tim trong đó thì chắc chắn **là song thai 1 nhau**. Đây là chỉ số có độ chính xác cao nhất để xác định số lượng nhau.

(3) Nếu chỉ thấy **1 túi thai, trong đó thấy 2 túi ối**, hoặc **2 túi yolk sac thì nhiều khả năng là song thai 1 nhau 2 ối**. Tuy nhiên, chỉ thấy 1 yolk sac thì không chắc sẽ không phải là song thai, nên thực hiện lại vào tam cá nguyệt 1.

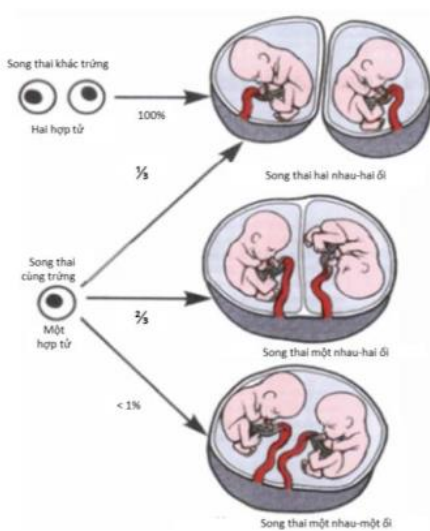
(4) Do đó, **nếu song thai từ 1 nhau thì chỉ có 1 túi thai, bao nhiêu nhau thì có bấy nhiêu túi thai**.

▪ **Tuần 10-14:** Lúc này, túi thai đã hòa vào nhau, vách gian màng thai xuất hiện.

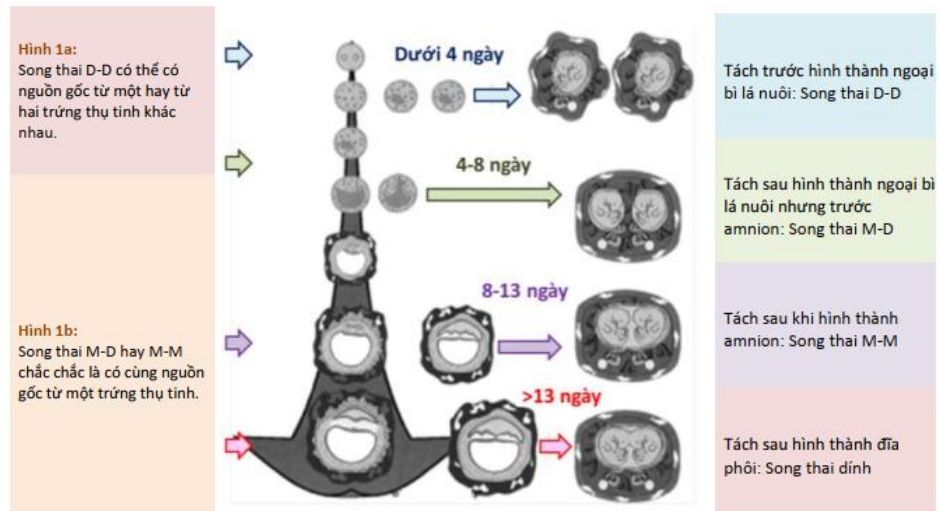
(1) Đánh giá: Giới tính khác nhau, (2) số lượng nhau khác nhau, (3) **tính chất vách ngăn**, (4) đỉnh nhau dạng lamda (màng ngăn)

– **Siêu âm phải đánh giá:**

▪ Sinh trắc học, ước lượng cân nặng của từng thai: so sánh cân nặng giữa hai thai => để đánh giá tưới máu hay bất thường di truyền.



Hình 1: Các loại song thai D-D, M-D và M-M



Hình 2: Cơ chế hình thành các dạng khác nhau của song thai 1 trứng
Nguồn: sonoworld.com

▪ Thề tích mỗi xoang ối và hình dạng màng ngăn => đối xứng hay bất cân xứng.

(1) Dạng màng **ngăn giúp phân biệt thai này có 1 bánh nhau hay 2 bánh nhau**.

▪ Bánh nhau và vị trí dây rốn.

▪ Chiều dài cổ tử cung cho tiên lượng sanh non.

▪ Doppler động mạch não giữa, động mạch rốn, động mạch tử cung.

▪ Xác định sự khác nhau 2 thai có thể dựa vào: Giới tính, vị trí dây rốn, vị trí tương đối của thai, nhưng **không dựa vào ngôi thai vì rất dễ sai lệch**.

– **Nguy cơ của song thai:** Chủ yếu ở **hai loại M – D và M – M** vì lúc này có sự liên lạc giữa mạch máu giữa hai thai (do chung bánh nhau), kết cục phụ thuộc vào:

▪ **Kiểu thông nối:** ĐM – ĐM, ĐM – TM, hay TM – TM.

▪ **Vị trí thông nối.**

⇒ **Biểu hiện ra ngoài là hội chứng truyền máu song thai** (twin – twin transfusion syndrome).

▪ **Sinh non:** là nguyên nhân gây tử vong cao hay kết cục thai kì xấu chủ yếu ở song thai:

(1) Không có phương pháp phòng ngừa nào hiệu quả trên BN có cổ tử cung bình thường (CL).

(2) Đối với hở eo cổ tử cung đã có trước, hoặc tiền căn sinh non, thì khâu cổ tử cung cerclage có thể sử dụng.

(3) (Uptodate): Đối với CL ngắn vào TCN2 ở song thai mà trước đó chưa có tiền căn sinh non, dùng progesterone đường âm đạo.

(4) Không sử dụng vòng nâng cổ tử cung ở những trường hợp CL ngắn để dự phòng sinh non.

Twin pregnancy: Management of pregnancy complications - UpToDate

– Tham khảo Uptodate: TTTS chỉ xuất hiện ở trong **song thai một bánh nhau**, không xuất hiện trong song thai 2 bánh nhau (ngay cả cùng trứng):

- Lý do chủ yếu là song thai 1 bánh nhau hầu hết có **thông nối động tĩnh mạch**, còn 2 bánh nhau thì không

Nguy cơ của một thai kì song thai/đa thai

Hội chứng truyền máu song thai - TTTS

– **Song thai 1 nhau 1 ối** cần được đánh giá **TTTS từ tuần thứ 16**, sau đó, **đánh giá mỗi 2 tuần** nếu bình thường bằng siêu âm, kéo dài đến tuần thứ 36.

– **Cận lâm sàng:**

- Siêu âm đo độ sâu xoang ối lớn nhất, sinh trắc thai.
- Khảo sát hình thái học, bàng quang.
- Siêu âm tim.
- Siêu âm Doppler: ĐM rốn, ĐM não giữa
- Đánh giá phù thai: bàng bụng, TDMP, TDMNT, phù.

– **Chẩn đoán phân biệt:**

- Pre-TTTS: 1 đa ối, 1 bình thường:

Loại song thai	D-D	M-D	M-M
Bánh nhau	Riêng biệt	Chung	Chung
Tính chất màng ngăn	Dạng hình Y (lambda)	Dạng hình T	
Bề dày của màng ngăn	Dày, thấy các lớp (> 2.5 mm)	Mỏng, không thấy các lớp	Không có màng ngăn



Hình 3a: Siêu âm phân biệt song thai D-D và M-D
Màng ngăn giữa 2 thai với dấu lambda trong song thai D-D
Nguồn: images.agoramedia.com

Hình 3b: Siêu âm phân biệt song thai D-D và M-D
Màng ngăn giữa 2 thai không dấu lambda trong song thai M-D
Nguồn: sonoworld.com

- **IUGR chọn lọc:** Thai nhỏ < 10th percentile, chênh lệch giữa hai thai là > 25%, thể tích ối bình thường hoặc giảm ở thai nhỏ hơn. Chẩn đoán phụ thuộc vào thai lớn hơn: ối bình thường, phát triển bình thường.
- Dị tật bẩm sinh, nhiễm trùng bào thai.
- Gặp ở 9-15% song thai M-D (*tỉ lệ nhiều nhất*), còn 6% ở song thai M-M.
- **Đánh giá mức độ nặng của hội chứng truyền máu song thai:** Xem bảng dưới đây.
 - **Phân loại Quintero:** dựa vào bằng quang, Doppler mạch máu rốn, phù thai, thể tích ối, chia làm 5 độ:
 - (1) **Độ 1:** Thấy rõ bằng quang của thai cho. Ới thai nhận thi đa ối (MVP > 8/10 cm tùy thuộc vô < hay ≥ 20 tuần). Ới thai cho thiếu ối với MVP < 2 cm (MVP = maximum vertical pocket).
 - Muốn chẩn đoán **TTTS thì phải có 2 tiêu chuẩn về xoang ối.**
 - (2) **Độ 2:** Không thấy bằng quang thai cho, Doppler ĐM bình thường
 - (3) **Độ 3:** Doppler động mạch rốn, hoặc ống TM, TM rốn bất thường
 - (4) **Độ 4:** **Phù thai ở một hoặc hai thai.**
 - Thai thường **bị phù** (TDMP, bàng bụng, TDMNT, phù dưới da) hơn là **thai nhận (cái thai bị).**
 - **Bất thường cấu trúc tim gặp ở khoảng 10% thai nhận;** còn thai cho nhìn chung tim bình thường.
 - (5) **Độ 5:** Thai nhi chết.

– Điều trị:

- Các phương pháp điều trị: Cắt đốt Laser, rút nước ối, cắt vách buồng ối (septostomy).
- Cắt đốt Laser được ưu tiên để chấm dứt sự thông nối giữa hai thai nhi. Chỉ có thể đạt được nếu biết rõ được vị trí thông nối. => **tỉ lệ tử vong chu sinh 25 – 50%.**
- **RCOG:** Đối với TTTS hiện diện **trước tuần thứ 26**, thì cắt đốt Laser được ưu tiên.
- Biến chứng: Xảy ra ở 10-15%, ối vỡ non, sinh non, mất thai, **TTTS đảo ngược, có thể là TAPS (twin anemia polycythemia Sequence), neurologic retardation.**
- Aminoreduction: ưu tiên hơn ở thai > 26 tuần.
- **Chết chọn lọc:** thắt động mạch rốn có thể lựa chọn khi thai **< 24 tuần, mà TTTS quá nặng**, có dị tật bẩm sinh lớn, hay có bằng chứng tổn thương não trước/sau laser therapy.

▪ Tham khảo Uptodate:

- **Quintero I:** Có thể theo dõi, hoặc điều trị, **tùy thuộc vào CL.**
 - < 26 tuần mà **CL > 25/30 mm:** **theo dõi:**
 - < 26 tuần mà CL < 25 mm do đa ối/co bóp tử cung thì **laser therapy.**
 - > 26 tuần mà CL < 25 mm do đa ối/co bóp tử cung thì **amnioreduction.**
- **Quintero II – IV:** Có chỉ định điều trị.
 - 16 – 26 tuần thì **laser therapy là phương pháp được lựa chọn.**
 - > 26 tuần thì **amnioreduction là lựa chọn được ưu tiên hơn.**
- **Quintero V:**
 - Nguy cơ là **mất 2 thai (10%),** hay **chậm phát triển trí tuệ ở thai còn lại (10-30%).**

- Theo dõi sát là chủ yếu. Tương tự các trường hợp song thai khác.
- Chấm dứt thai kì từ 34 đến 36 tuần 6 ngày

– Chấm dứt thai kì:

- Thường từ 34 tuần 0 ngày đến 36 tuần 6 ngày.
- Nên sử dụng liệu pháp corticoid trước tiêm.

– TAPS: là dạng hiếm gặp của TTTS, do máu di chuyển qua một vài thông nối nhỏ < 1 mm, gây ra thiếu máu ở một thai và đa hồng cầu ở 1 thai, chẩn đoán bằng Doppler ĐM não giữa đo Peak Systolic Velocity:

- $PSV < 0.8 - 1 \text{ MOM} \Rightarrow$ polycythemia, thường ở thai nhận
- $PSV > 1.5 \text{ MOM} \Rightarrow$ anemia, thường ở thai cho.
- Xảy ra ở 2% TTTS, và 14% là sau laser therapy (do còn thông nối nhỏ).

– Corticoid liệu pháp chỉ sử dụng ở những thai nhi có nguy cơ sinh non

Bảng 2: Hội chứng truyền máu trong song thai		
Loại song thai	Thai cho	Thai nhận
Kích thước thai	Nhỏ	Lớn
Thể tích dịch ối	Giảm	Tăng
Cử động thai	Tăng	Giảm
Kích cỡ bàng quang	Nhỏ	Căng to
Kích cỡ dây rốn	Nhỏ hoặc bình thường	Phình to
Thể tích máu	Giảm	Tăng
Biến chứng	Hiện tượng stuck twin, IUGR, oxy, thai chết	Tim to, phù, thai chết

Quản lý một thai kì song thai: Gồm 2 mục:

– Vấn đề chung:

- (1) Cung cấp đầy đủ dinh dưỡng: Fe, acid folic, năng lượng 300 kcal/ngày...
- (2) Gia tăng sự nghỉ ngơi vào tuần 24-26: làm giảm nguy cơ sinh non, chưa có chứng cứ rõ ràng.
- (3) Đối với nguy cơ chuyển dạ sinh non: Giáo dục dấu hiệu chuyển dạ, khuyến khích nghỉ ngơi, đánh giá nguy cơ sinh non mỗi lần khám (CL, fFN, PAMG-1).
- (4) Nguy cơ cao huyết áp: Theo dõi thường xuyên + TPTNT.
- (5) Khảo sát bất tương xứng 2 thai: siêu âm định kì đánh giá mức độ chênh lệch trọng lượng.

– Vấn đề chuyên biệt: Ở nơi có đủ trang thiết bị

- Xét nghiệm di truyền học: Sinh thiết gai nhau, NT, double test, triple test, NIPT.... Nếu chọc ối thì dùng hai kim chuyên biệt.

- (1) NIPT không được khuyến cáo đầu tay cho song thai.
- (2) Biomarker và siêu âm tầm soát là tầm soát đầu tay. Trong đó siêu âm là phương tiện chủ lực.

(3) Không có test tầm soát lệch bội nào ở song thai có hiệu quả tốt như ở đơn thai.

(4) Lệch bội gặp ít hơn ở song thai, trong đó gặp nhiều hơn ở sinh đôi cùng trứng, và tăng dần theo tuổi mẹ.

- Làm chết chọn lọc thai bị lệch bội, hay bất thường cấu trúc rõ.
- Laser photocoagulation: Đốt thông nối mạch máu, **trước tuần thứ 26. Khi có TTTS hoặc dây rốn bám màng.**
- **Kỹ thuật thắt dây rốn:** Khi việc chết thai có thể xảy ra cho một thai khi 2 thai chung bánh nhau.

NGUYÊN LÝ CỦA VIỆC DỪNG THUỐC TRONG THAI KÌ

– **Động học của việc dùng thuốc trong thai kỳ:** Có sự thay đổi về động học của thuốc trong thời kỳ mang thai, đến từ sự thay đổi của mẹ và thai nhi:

– **Về mẹ:** Các yếu tố sau đây góp phần vào được động học thay đổi: (nhớ theo kiểu từ đường tiêu hóa → qua gan → hấp thụ vào máu → vận chuyển phân bố → thải trừ bởi gan và thận)

- Sự hấp thu của thuốc thay đổi do chậm làm trống dạ dày và ốm nghén.
- Sự tăng pH dịch vị ảnh hưởng hấp thu các acid và kiềm yếu.
- Tăng tưới máu gan => tăng loại trừ thuốc hoặc tăng giữ một vài loại thuốc.
- Tổng khối lượng mỡ tăng: tăng thể tích phân bố, dự trữ với các thuốc tan trong mỡ.
- Thể tích huyết tương tăng + cung lượng tim, độ lọc cầu thận tăng => giảm nồng độ huyết tương đi qua thận khi lọc.
- Nồng độ albumin giảm => thể tích phân phối tăng lên.

– **Về thai nhi:** => là vấn đề vận chuyển qua hàng rào nhau, bắt đầu từ tuần thứ 5 của phôi/tuần 7 của thai, phụ thuộc vào 3 yếu tố chính:

- **Không bị phá hủy hay thay đổi** trên đường đi qua bánh nhau.
- **Trọng lượng phân tử của thuốc:** < 500 dalton dễ dàng nhất, > 1000 Da không đi qua được bánh nhau (insulin, heparin). Và phải dựa vào chênh lệch nồng độ. Từ 600-1000 Da thì qua chậm.
- **Độ tan trong lipid:** Tan nhiều thì qua nhiều hơn.
- Những loại thuốc gắn với protein có thể đạt được nồng độ trong huyết tương thai cao hơn mẹ.

– **Nguyên lý tác động:**

- Lệ thuộc tác nhân.
- Lệ thuộc liều.
- Lệ thuộc tuổi thai.
- Sự miễn cảm di truyền của cá thể
- Hay tất cả các yếu tố trên.

– **Phân loại các loại thuốc theo FDA:**

- Loại A: An toàn, với bằng chứng từ nghiên cứu trên người có kiểm soát, không gây ra nguy cơ trong tam cá nguyệt đầu, và các tam cá nguyệt sau, gây hại cho thai nhi thấp.

- Loại B: Tạm an toàn, nghiên cứu trên động vật sinh sản không chỉ ra nguy cơ, nhưng không có nghiên cứu trên phụ nữ, hoặc có tác dụng bất lợi, **nhưng không được xác định lại ở người trong TCN 1.**
 - Loại C: Nên xem xét. Nghiên cứu trên động vật bộc lộ ảnh hưởng bất lợi trên thai nhưng không có nghiên cứu trên người. Thuốc chỉ nên được sử dụng nếu lợi ích đạt được cân bằng với nguy cơ của thai.
 - Loại D: Có **bằng chứng nguy cơ trên phôi thai người**, chỉ được dùng khi lợi ích chấp nhận được, cần phải sử dụng, bất chấp nguy cơ.
 - Loại X: **Chống chỉ định** => nghiên cứu người và động vật đều tồn tại nguy cơ.
- **Các nguyên lí sử dụng thuốc trong thai kì:**
- **Khoảng 1 %** dị tật bẩm sinh gây ra bởi phơi nhiễm thuốc.
 - **Phụ thuộc:** Đường dùng, tác nhân, giai đoạn thai kì, phơi nhiễm với tác nhân nào khác không.
- **Hiệu ứng “tất cả hoặc không”:** Thai phơi nhiễm với tác nhân quái thai **trong 2 tuần đầu tiên** => nếu không thì **tiếp tục phát triển an toàn**. => nghĩa là lúc **trễ kinh**.
- **Nguy cơ sau đó có vẻ như tương đương mức dân số chung.**
 - Tại vì thời điểm này là thời điểm **không nhạy tác nhân quái thai** của phôi.
- **Giai đoạn hình thành cơ quan:** Có thể bắt thường cấu trúc vào **18 – 60 ngày sau thụ thai**.
- methotrexate, cyclophosphamide, diethylstilbestrol (DES), lithium, retinoids, thalidomide, một số loại thuốc chống động kinh, coumarin.
 - Sau tuần 2 đến tuần 8, là giai đoạn tác động lên các dị tật bẩm sinh lớn: **Hệ TKTW, cơ quan ở mặt, chi, cơ quan sinh dục.**
- **Sau giai đoạn hình thành cơ quan:** IUGR, ảnh hưởng hệ TKTW, bất thường khác, hoặc gây chết.
- Như NSAID, tetracycline.
- **Nguyên lí:** Gồm 4 ý:
- Chọn lựa thuốc an toàn.
 - Kê toa liều thấp có hiệu quả.
 - Giới hạn việc dùng thuốc không cần thiết, không khuyến khích tự mua thuốc.
 - Tránh những thuốc không biết rõ có thể gây hại cho thai kì hay không.
- Tránh sử dụng trong TCN I, chọn loại tại chỗ thay cho loại uống nếu hiệu quả tương đương, chỉ sử dụng khi lợi ích >> nguy cơ.
- Nếu đã dùng thuốc trước mang thai, thì không nên ngừng ngay nếu không nghi ngờ có nguy cơ gây hại cho mẹ và thai.
- Thuốc chống động kinh vẫn tiếp tục được sử dụng vì **sức khỏe của mẹ**.
- **Đối với những loại thuốc chuyên biệt, phải tham khảo ý kiến chuyên gia sản phụ.**

CÁC CHỈ SỐ CỦA BÁNH NHAU GIÚP DỰ BÁO TRONG THAI KÌ

Bài cô Vương Ngọc Lan – Y3

Sinh hóa từ bánh nhau:

Dự báo tiền sản giật: PIGF, PAPP-A, **hCG**, INHA,

Dự báo sinh non: CRP, CRH, tỉ lệ neutrophil/lymphocyte, IL-6 (tăng).

Chẩn đoán và sàng lọc di truyền tiền làm tổ:

- **Sử dụng khối tế bào bên ngoài (ngoại bì phôi).** Thực hiện ở giai đoạn phôi nang.
- **Với mục đích chẩn đoán,** khi ba mẹ có bất thường di truyền, vì vậy thai kì có nguy cơ cao - implantation genetic diagnosis – PGD:
 - Tiền căn sinh con bất thường
 - Ba mẹ có bệnh di truyền.
 - Ba mẹ có gene bất thường
 - Tiền căn gia đình có gene bất thường
 - **Phương pháp: PGT-M (Preimplantation genetic testing for monogenic/single gene diseases)**
=> xác nhận đột biến di truyền ở phôi lần này hay không. Vẫn theo dõi như bình thường, nhưng không cần làm test tầm soát lệch bội nữa.
- **Với mục đích sàng lọc,** ở những ba mẹ không có bất thường di truyền nào biết trước, nhưng có nguy cơ bất thường di truyền như Pre-implantation genetic screening – **PGS**:
 - Tuổi > 35 tuổi
 - Sảy thai liên tiếp, thai lưu liên tiếp.
 - Thất bại làm tổ liên tiếp
 - **Phương pháp: PGT-A (Preimplantation genetic testing for aneuploidy - abnormal number of chromosomes)** => xác **nhận bất thường số lượng NST**, do đó vẫn có nguy cơ bất thường cấu trúc, không cần tầm soát nữa bất thường số lượng NST, chỉ cần siêu âm thường quy để xem bất thường. **Không chắc chắn 100% có đột biến gene hay không.**
- Được tiến hành tương tự IVF, xét nghiệm trước khi chuyển phôi.
- **Mười hai ngày sau khi chuyển phôi,** người mẹ sẽ thử thai, nếu (+) thì **phôi làm tổ thành công.**
- **PGS/PGD (PGT-A/PGT-M)** (ivfrigeneticcentre.eu)